

NEUERE BEOBACHTUNGEN ÜBER ARZNEIMITTEL-AGRANULOCYTOSEN

von

REGINALD AY

1967



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Prof. Dr. R. Duesberg

NEUERE BEOBSACHTUNGEN ÜBER ARZNEIMITTEL-AGRANULOCYTOSEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz

vorgelegt von

REGINALD AY

aus Dresden

MAINZ 1967

Dekan: Professor Dr. Diethelm
Referent: Professor Dr. Friederici
Korreferent: Professor Dr. Duesberg
Tag der mündl. Prüfung: 3. Juni 1967



Gesamtherstellung: Ditters Bürodienst Mainz

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

Einleitung	1
Krankheitsbild	6
Untersuchungsmethoden	8
Kasuistik	11
1. Aminophenazon und verwandte Substanzen	11
2. Antibiotica, Chemotherapeutica, orale Antidiabetica ..	25
3. Psychopharmaka, Sedativa, Antihistaminica	43
4. Thyreostatica und andere Medikamente	66
Therapie	83
Diskussion	85
Schlußwort	89
Literaturverzeichnis	90

MEINEN ELTERN
IN DANKBARKEIT
GEWIDMET

EINLEITUNG

Die Agranulocytose wird als ein pathogenetisch einheitliches Krankheitsbild verstanden, das sowohl Formen des völligen Granulocytenchwundes als auch schwerere Zustände der Granulocytopenie umfaßt, die aber durch die typische klinische Symptomatik charakterisiert sind. Die deshalb für diese Krankheit vorgeschlagene Bezeichnung "Morbus SCHULTZ" hat sich jedoch nicht durchgesetzt.

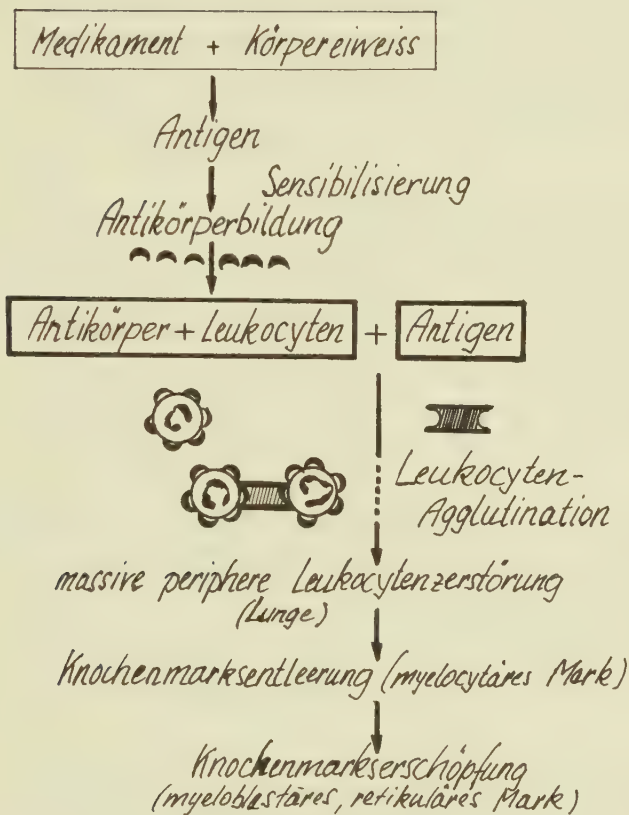
Nachdem 1922 die Agranulocytose von SCHULTZ (138), abgesehen von einigen anderen Beobachtungen wie durch v. TÜRK (157) und VEIL (158), erstmals als selbständiges Krankheitsbild beschrieben wurde, häuften sich die Mitteilungen so, daß an einer echten Zunahme der Agranulocytosemorbidity nicht mehr zu zweifeln war. Das Kardinalsymptom war immer die plötzliche Verminderung der Granulocyten neben den im Vordergrund stehenden klinischen Zeichen der Schleimhautnekrosen, besonders im Bereich der Tonsillen, worauf der Begriff "Angina agranulocytotica" zurückzuführen ist.

Zunächst wurde auch von SCHULTZ ätiologisch eine infektiöse Genese angenommen, jedoch wurde bald von vielen Autoren ein bis dahin hinsichtlich der Nebenwirkungen als harmlos betrachtetes Medikament, nämlich das in Deutschland unter dem Namen Pyramidon bekannt gewordene Amidopyrin, als schädigendes Agens angesehen. Durch die Untersuchungen von MADISON und SQUIER (91) und anderer wurde diese Ätiologie gesichert. Vor allem der sprunghaft angestiegene Amidopyrinkonsum in Nordamerika und in den skandinavischen Ländern neben der gleichzeitigen Zunahme der Agranulocytose-Fälle machte einen Zusammenhang zwischen Arzneimittelleinnahme und Entstehung dieser Krankheit deutlich, was 1937 PLUM (118) für Dänemark eindrucksvoll nachweisen konnte. Die Vermutung, daß es sich bei der SCHULTZ'schen Agranulocytose um ein Geschehen allergischer Natur handele, wurde schon früh von mehreren Autoren (6, 20, 112, 134), darunter PLUM (117), geäußert. 1936 gelang es DAMESHAK und COLMES (36) bei bereits von einer Pyramidon-Agranulocytose genesenen Patienten, durch intradermale Injektionen kleinster Mengen von Amidopyrin das Bild der Agranulocytose zu reproduzieren. An den Injektionsstellen beobachteten sie lokale Hautreaktionen, wenn das Pyramidon zuvor mit Serum versetzt worden war. Derartige Beobachtungen verdeutlichten immer wieder den allergischen Charakter dieser Erkrankung, und es lag nahe, an eine Medikament-Eiweißverbindung als wirksame Antigensubstanz zu denken.

Die ziemlich uniformen Markbilder bei der Agranulocytose mit den Zeichen der reifungsgehemmten Granulopoese ließen den Angriffspunkt des pathologischen Vorganges im Knochenmark vermuten. BOCK (21) sprach von einer anaphylaktischen Markkrise und verstand diese als Arthusphänomen des Knochenmarkes. Von anderer Seite (6, 58) wurde darauf hingewiesen, daß der plötzliche Granulocytenchwund besonders im Initialstadium neben der Markhemmung ohne einen peripheren Zelluntergang nur schwer zu interpretieren ist, und 1952 waren es MOESCHLIN und WAGNER (102), die durch ihre serologischen Studien der Agranulocytose einen pathogenetisch neuen Akzent verliehen.

Mit ihren Versuchen in vivo und in vitro konnten MOESCHLIN und WAGNER auf dem Gipfel der Agranulocytose erstmals einen leukocytenvernichtenden, serumständigen Faktor nachweisen. Ausgehend von der Erkenntnis, daß sich beim Pyramidonempfindlichen durch die Reapplikation des Mittels ein erneuter Agranulocytoseschub auslösen läßt, belasteten sie zunächst eine sensibilisierte Patientin mit 0,3 g Pyramidon. Drei Stunden später, auf dem Höhepunkt der experimentell erzeugten Agranulocytose, entnahmen sie der Patientin 300 ml Blut und übertrugen es auf eine gruppengleiche Normalperson. Diese reagierte nach 20 Minuten mit einem Leukocytenabfall von 5000 auf 1000 und nach 40 Minuten auf 800 Leukocyten/mm³. Kontrolltransfusionen eine Woche danach sowie Belastungen mit 0,6 g Pyramidon bewirkten dagegen bei dem gleichen Empfänger keinen Leukocytensturz. Es mußte also eine im Spenderblut zirkulierende Substanz vorhanden sein, die in der Lage war, beim gesunden Individuum eine Leukocyten Depression hervorzurufen.

Die nun zum weiteren Studium des Pathomechanismus der Agranulocytose von MOESCHLIN und WAGNER in vitro ausgeführten Versuche zeigen, daß die Destruktion der weißen Blutzellen auf einen Agglutinationsvorgang zurückzuführen ist. Das unter den gleichen Bedingungen des Vorversuches auf dem Höhepunkt der Agranulocytose gewonnene Patientenserum hatte die Eigenschaft, sowohl eigene als auch fremde gruppengleiche Spenderleukocyten zu agglutinieren. Kontrollversuche mit Rekonvaleszentenseren blieben immer negativ. 1954 konnte MOESCHLIN (104) bei der gleichen Versuchsanordnung am Beispiel einer Sulfapyridinagranulocytose durch den Zusatz des Sulfonamids Leukocytenagglutinine auch in der Erholungsphase nachweisen und gleichzeitig den Beweis der Serumständigkeit des Antigens erbringen (s. S.26f). Im selben Jahr gelang es ihm und seinen Mitarbeitern (105) durch die Übertragung aktiven Antileukocytenserums beim Kaninchen und Meerschweinchen ebenfalls Leukocytenstürze zu erzeugen. Anhand der serologischen Befunde folgert nun MOESCHLIN, daß die hochgradige Verminderung der weißen Blutkörperchen bei der Agranulocytose nicht auf eine Primärstörung des blutbildenden Apparates, son-



Schema der Agranulocytoseentstehung nach MOESCHLIN (104, 107)

dern vielmehr auf einen enorm gesteigerten peripheren Leukocytenverbrauch zurückzuführen ist. Und so sind nach seiner Ansicht auch die typischen Markbilder mit dem Verschwinden der Granulocyten sowie deren Vorstufen und das Auftreten von Frühformen bis zur Panmyelophthase lediglich als zunehmende sekundäre Erschöpfung der Produktionsstätten aufzufassen. Die Auffassung von der sukzessiven Linksverschiebung fand MOESCHLIN (106) durch im Verlauf der Agranulocytose beim Menschen und im Tierexperiment schrittweise gewonnenen Markbefunde bestätigt.

Für den immunologischen Vorgang der intravasalen Leukocytenagglutination nimmt MOESCHLIN die Komplettierung eines haptenen Faktors (Medikament) mit einem Bluteiweißkörper zum Vollantigen an, das naturgemäß die Antikörperbildung anregen würde. Dabei hält er es für wahrscheinlich, daß diese Antikörper die Zelloberfläche der weißen Blutkörperchen besetzen und mit dem Antigen in Verbindung treten. Im Rahmen der Antigen-Antikörper-Reaktion käme es dann zur Agglutination der Leukocyten. Die Leukocyten-Agglutinate sollen hauptsächlich in den Lungenkapillaren, aber auch in der Leber und Milz aufgefangen und abgebaut werden (104).

Die Untersuchungsergebnisse MOESCHLINS und seiner Mitarbeiter wurden in den letzten Jahren von vielen Seiten nicht nur am Beispiel von Pyramidon (11, 79, 109, 157), sondern außerdem für eine Anzahl weiterer Medikamente bestätigt (23, 60, 63, 104, 128). Ist die Ansicht MOESCHLINS vom ausschließlich peripheren Leukocytenuntergang auch sehr umstritten (21, 22, 130, 137), so wird doch ein allergischer Entstehungsmodus der Arzneimittel-agranulocytose vom Pyramidontyp allgemein anerkannt.

Von den Medikament-allergischen Agranulocytosen ist eine Reihe von Immunoleukopenien abzugrenzen, die zwar ebenfalls auf einem immunbiologischen Vorgang beruhen, ätiologisch aber dem Formenkreis der Auto-Immunkrankheiten zugerechnet werden (101). Es seien an dieser Stelle nur die Begleit-leukopenie bei durch Kälte-Autoantikörper hervorgerufener Anämie, die Leukopenie bei den Kollagenkrankheiten oder die symptomatischen Leukopenien im Gefolge von Infektionskrankheiten erwähnt. Diese Immunoleukopenien kommen durch die Einwirkung sog. Auto-Antikörper zustande, deren Entstehung jedoch in der Regel nicht auf exogene Faktoren zurückzuführen ist. In ihrem serologischen Verhalten lassen sich diese Antikörper von den "allergischen Agglutinaten" der Arzneimittel-Agranulocytosen schon dadurch differenzieren, daß sie erst im thermisch inaktivierten Serum erfaßbar sind (99, 109).

Ein anderer Pathomechanismus liegt den toxisch bedingten Granulocytopenien

bzw. Agranulocytosen zugrunde. Hier sind es die Zellkerngifte bzw. die Antimetaboliten, die die hämatopoetischen Stammzellen wie alle Zellsysteme mit großer Kernteilungsfrequenz auf direktem Wege nachhaltig schädigen. Zu nennen sind vornehmlich die Cytostatica, die schwerste irreparable Knochenmarksaplasien bewirken können, wobei die Agranulocytose oftmals nur der Vorläufer der Panmyelopathie ist. Den gleichen Nebeneffekt auf die Blutbildungsstätten haben radioaktive Isotope und Röntgenstrahlen. Das Ausmaß der Blutschädigung im Rahmen der cytostatischen Therapie steht in unmittelbarer Beziehung zur verabreichten Giftdosis und wird von vornherein in die Behandlung mit einkalkuliert. Die toxischen Agranulocytosen unterscheiden sich aber nicht nur hinsichtlich ihrer Pathogenese, sondern auch im klinischen Verlauf von den arzneimittel-allergischen Formen und stehen außerdem rein zahlenmäßig in ihrer Bedeutung weit zurück.

Der weitaus größte Teil der Agranulocytosen wird von jenen gestellt, die auf dem Boden medikamentös-allergischer Vorgänge entstehen (22). Im Gegensatz zu den durch Einwirkung toxischer Substanzen hervorgerufenen Schädigungen des weißen Blutbildes handelt es sich hierbei ursächlich um solche Arzneimittel, die von den meisten Menschen im Hinblick auf das Zellsystem des Blutes gut vertragen werden. Es ist somit die Abweichung von der Norm, das Andersreagieren des einzelnen in der großen Masse der Arzneimittelkonsumenten, wodurch das Wesen der allergisch bedingten Agranulocytosen zum Ausdruck kommt. Dementsprechend erscheinen Mitteilungen über das Auftreten von Agranulocytosen nach neuen Arzneimitteln oftmals erst dann, wenn sich jene bereits längere Zeit im Handel befinden und auf breiter Basis angewendet wurden. Die Entstehung dieser Agranulocytosen ist unabhängig von der chemischen Beschaffenheit, der pharmakologischen Wirkung und der Dosierung der betreffenden Medikamente (22, 53, 90, 135). Als allergische Erkrankungen erfüllen die Arzneimittelagranulocytosen ein weiteres Kriterium in der hohen Spezifität ihrer Auslösung. Beispielsweise ist der Pyramidon-Agranulocytotiker nicht schon ein Anwärter auf eine Butazolidin- oder Sulfonamidagranulocytose und umgekehrt (22, 125). Über den Grad der Spezifität besteht allerdings noch eine gewisse Unsicherheit, so daß es im Erkrankungsfalle ratsam erscheint, alle verdächtigen Medikamente sofort abzusetzen (136).

Am Anfang einer jeglichen allergischen Reaktion steht die Sensibilisierung, die nach stattgehabter Allergenexposition durch die Bildung spezifischer Antikörper erreicht wird (57). Für die Agranulocytoseentstehung ist das gleichfalls eine unerläßliche Bedingung, und bei genauerer Durchforschung der Anamnese läßt sich praktisch immer die vorausgegangene wiederholte Arzneimittelzufuhr

nachweisen. Die Phase der Umstimmung des Organismus erstreckt sich gewöhnlich über Wochen oder Monate, kann aber schon nach einigen Tagen abgeschlossen sein (24, 31, 69, 162). Hat sich eine Überempfindlichkeit einem bestimmten Medikament gegenüber einmal eingestellt, bleibt diese oftmals über Jahrzehnte hinweg bestehen, so daß bei erneuter Allergenberührung die Krankheit wieder ausgelöst wird. Als eines der klassischen Beispiele dafür gilt das Pyramidon (136). Bei einigen Medikamenten besteht wiederum nach einmal überstandener Agranulocytose die Neigung zur Ausbildung einer Arzneimitteltoleranz. Solche Fälle sind beispielsweise bekannt geworden nach Salvarsan (53, 90), Sulfadiazin (22), Conteben (139), Chlorpromazin (82), und Butazolidin-Agranulocytosen sollen regelmäßig zum Erwerb einer Unempfindlichkeit gegenüber Butazolidin führen (24, 125). Das Phänomen der Ausbildung einer Arzneifestigkeit, welches im einzelnen ein allerdings noch ungelöstes Problem darstellt, läßt an einen Desensibilisierungsvorgang denken (90) und kann nach BOCK (22) als eigentlicher "Zweck des allergischen Reagierens" schlechthin gedeutet werden.

Die allergischen Vorgänge bei der Arzneimittel-Agranulocytose verweisen einmal auf die antigene Potenz des auslösenden Medikamentes (53), zum anderen haben sie eine wahrscheinlich ererbte latente Krankheitsbereitschaft des Betroffenen zur Voraussetzung (129, 135). Hieraus ergeben sich auch die Schwierigkeiten einer wirkungsvollen Prophylaxe, denn erst durch das zufällige Zusammentreffen der verschiedenen Faktoren kommt es zur Auslösung des pathologischen Immunomechanismus, der dann zum klinischen Bild der Agranulocytose führt. Dabei wird es außerdem verständlich, wenn dieses Ereignis mit der oft klassischen Symptomatik völlig unerwartet über den Patienten hereinbricht.

Angesichts der Erkenntnis, daß die Arzneimittel-Agranulocytosen in der großen Mehrzahl der Fälle eine pathogenetische Einheit bilden, und sie sich darüber hinaus klinisch in einer charakteristischen Weise repräsentieren, faßt man das akute Krankheitsbild der Agranulocytose, welches SCHULTZ 1922 erstmals beschrieb, heute allgemein als Ausdruck einer medikamentös-allergischen Schädigung des Granulocytensystems auf.

Die fortwährende Einführung neuer, hochwirksamer Medikamente in die Therapie läßt die Vermutung zu, daß auch hierdurch Blutschäden, verbunden mit der Erschwerung des angestrebten therapeutischen Effektes, auftreten könnten. In Anbetracht der Zunahme allergischer Arzneimittelnebenwirkungen überhaupt (53) ist es das Ziel der vorliegenden Arbeit, zumal seit Erscheinen des Handbuchs der Inneren Medizin (HEILMEYER/BEGEMANN,

Springer-Verlag, 1951) das Schrifttum um zahlreiche weitere Beiträge bereichert wurde, mangels eigener Fälle die in der Weltliteratur von 1950-1964 publizierten Beobachtungen über Agranulocytosen nach Medikamenteneinwirkung zusammenzustellen und einen Überblick über die beobachteten Schädigungen des Granulocytensystems zu geben.

KRANKHEITSBILD

Das Krankheitsgeschehen der Agranulocytose setzt akut oder subakut ein. Meistens kündigt es sich mit uncharakteristischen Prodromi wie bei der Grippe mit Krankheitsgefühl, Schwäche, Fieber, Schüttelfrösten und Gliederschmerzen an. Bei den allergisch bedingten Agranulocytosen sind außerdem prämonitorische Hautreaktionen keine Seltenheit. Unmittelbar im Anschluß an die ersten Allgemeinsymptome kommt es unter zunehmendem Fieber neben Puls- und Atembeschleunigung zu entzündlichen Schleimhautveränderungen vorwiegend der Mundhöhle und des Rachens. Diese manifestieren sich häufig in tiefen und in die Umgebung sich ausbreitenden Nekrosen der Tonsillen mit Anschwellung der regionären Lymphknoten. Es entsteht das Bild der "SCHULTZschen Angina". Gelegentlich finden sich ulcerös-nekrotisierende Prozesse in der Vagina oder im After. Die schweren Schleimhautläsionen des Magen-Darm-Kanals treten gewöhnlich erst bei der Obduktion zutage. Leber und Milz können vergrößert sein, oft besteht auch ein mehr oder weniger ausgeprägter Ikterus.

Im Blutbild imponiert die hochgradige Leukopenie mit der eklatanten Verminderung und dem sehr häufig völligen Schwund der neutrophilen Granulocyten, wodurch die Diagnose schon zu einem frühen Zeitpunkt der Erkrankung gestellt werden kann. Kommt es in diesem Stadium zum Wiederanstieg der Leukozyten, so kann nach verhältnismäßig kurzer Zeit die Heilung einsetzen. Bei weiterer Verringerung der weißen Blutkörperchen tritt infolge der herabgesetzten Widerstandskraft von den Schleimhautnekrosen ausgehend eine massive Bakterienvasion in die Blutbahn ein, die dann oft eine Pneumonie und darüber hinaus eine schwer zu beherrschende Sepsis zur Folge hat. Ein tödlicher Ausgang ist in diesem Stadium nicht selten.

Im allgemeinen setzt jedoch die Remission nach der Beherrschung der septischen Erscheinungen, aber auch spontan bei regenerationsfähigem Knochenmark, innerhalb ein bis zwei Wochen ein und gipfelt des öfteren in einer überschießenden leukämoiden Leukocytose. Erwähnenswert ist die in der Rekonvaleszenzphase bei Patienten vorgerückten Lebensalter hin und wieder zu beob-

achtende Neigung zur Thrombosenbildung und die damit verbundene Emboliegefahr.

In den typischen Fällen bleiben das rote Blutbild und die Plättchenzahl unbeeinflusst. Doch lassen sich besonders bei den schwereren Verlaufsformen mitunter Übergänge zur Pancytopenie erkennen, und infolge der verminderten Thrombocyten können sich die Symptome der hämorrhagischen Diathese hinzugesellen.

Andere individuelle Abweichungen vom klassischen Bild der Agranulocytose sind ebenfalls möglich. So kann beispielsweise trotz des eindeutigen hämatologischen Befundes die klinische Symptomatik erst einige Tage später einsetzen oder gar gänzlich fehlen. Auch ist die Gesamtzahl der Leukocyten nicht immer ein verlässliches Kriterium. Viele Fälle sind durch das völlige Verschwinden der Granulocyten bei noch im Normbereich liegender Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen gekennzeichnet. Es besteht dann in der Regel eine absolute Lymphocytose. Mitunter sind die Agranulocytosen auch von einer Monocytose und einer Vermehrung der Eosinophilen begleitet.

Anhand der Knochenmarksbefunde kann die Krankheit bis zur Panmyelophthase in verschiedenen Stadien, die aber nicht alle durchlaufen werden müssen, zum Stillstand kommen. Von BOCK (21) wird folgende Einteilung angegeben:

1. Leichteste Form:
Metamyelocytäres-myelocytäres Mark
2. Mittelschwere Form:
Myelocytäres-promyelocytäres Mark
3. Schwere subtotale Form:
Promyelocytäres-myeloplastisches Mark
4. Allerschwerste totale Form:
Retikuläres Mark, in dem nur noch Plasmazellen und lymphoide Elemente zu finden sind

Primär findet sich ein mehr oder weniger zellarmes Mark, das oft im Sinne einer Reifungshemmung gedeutet wird. Dieses geht dann in den zur Ausheilung kommenden Fällen in ein zellreiches, hyperregeneratorisches Knochenmark mit Ausschwemmung zunächst der unreifen und später auch reifer Formen über. Prognostisch sichere Schlüsse lassen die initialen Markbilder indes nicht zu. Letale Verlaufsformen des Myelocytenstadiums sind bekannt, andererseits sind Remissionen von der Stufe des leeren, retikulären Markes nicht

allzu selten. Als prognostisch günstig wird das Auftreten der Monocyten und der Eosinophilen angesehen.

Differentialdiagnostische Schwierigkeiten bestehen manchmal in der Regenerationsphase des hyperaktiven Knochenmarkes gegenüber gewissen myeloblastären Leukämien (22). Nach BOCK (22) ist in solchen Fällen das für eine Leukose sprechende Auftreten sogenannter Auerstäbchen in den Stammzellen in Verbindung mit Augenfundusblutungen zu beachten. Auch erinnert die plasmocelluläre Infiltration des Knochenmarks an plasmocytomartige Bilder, und SCHULTEN (137) mißt in solchen Fällen der Kenntnis der klinischen Symptomatik eine wesentliche Bedeutung bei.

Neben der klassischen akuten oder subakuten Granulocytopenie bzw. Agranulocytose gibt es aber noch chronische Verlaufsformen, bei denen sich ein weniger schweres Zustandsbild über Wochen und Monate mit Remissionen und Rezidiven hinzieht, wobei die Gefahr des dramatischen Zusammenbruches jederzeit besteht. Ein seltenes Krankheitsbild ist die zyklische Agranulocytose, die von hereditären Faktoren abhängig ist und meist andere Grundkrankheiten begleitet und über viele Jahre in regelmäßigen Abständen von etwa drei oder vier Monaten auftreten kann.

UNTERSUCHUNGSMETHODEN

Die heutigen Untersuchungsmethoden führen leider nicht immer zu eindeutigen Ergebnissen. Selbst beim Pyramidon, das eines der geeignetsten Allergene ist, können sie mitunter versagen. In solchen Fällen wird die Diagnose weitgehend von der Anamnese, der klinischen Symptomatik und von den primären hämatologischen Befunden bestimmt.

1. Belastungsprobe

Diese alte und relativ treffsichere Methode beruht auf der Erfahrung, daß in typischen Fällen nach der Reapplikation des entsprechenden Medikamentes die Leukocytenzahl innerhalb kurzer Zeit deutlich absinkt. Nachdem der betreffende Patient die Krankheit überstanden hat, verabreicht man ihm morgens nüchtern die Testdosis und kontrolliert vor und nach der Medikation in mehrstündigen Abständen die Leukocytenzahl. Die Probe wird als positiv bezeichnet, wenn im Zeitraum von 24 Stunden ein signifikanter Leukocytensturz eintritt. Da diese Reaktion auch mit kleinsten Allergengaben ausgelöst werden kann,

sollte man nach MIESCHER und VORLÄNDER (99) zunächst mit 1/10 der therapeutischen Einzelgabe beginnen. Erst wenn der Test negativ ausfällt, muß er mit größeren Dosen wiederholt werden. Bei guter Regenerationsfähigkeit des Knochenmarkes wird man das Ergebnis evtl. erst am weißen Differentialblutbild ablesen können.

2. Übertragungsversuche (102, 107)

a) Auf dem Höhepunkt der Agranulocytose entnimmt man dem Patienten Blut, Plasma oder Serum und transfundiert dieses einem fremden, gruppen-gleichen und nicht sensibilisierten Empfänger. Dabei wird beim Empfänger die Leukocytenzahl ständig überprüft. Der Ausfall des Versuchs ist positiv, wenn der Empfänger in wenigen Stunden mit einer schnellen Verminderung der weißen Blutkörperchen reagiert, und Kontrollversuche mit Normalspendern später negativ verlaufen.

b) In Einzelfällen ist es auch gelungen (105), mit im Moment der Agranulocytose gewonnenen Antileukocyten-Seren durch intravenöse oder intrakardiale Applikation beim Kaninchen oder Meerschweinchen einen signifikanten Leukocytenabfall zu erzeugen. Als positiv werden diese Tests aber nur dann bewertet, wenn durch wiederholte Gaben langanhaltende Leukopenien beobachtet werden und Kontrollversuche mit Normalseren negativ sind.

3. Agglutinationsproben (in vitro)

Nicht nur in vivo, sondern auch in vitro läßt sich im Serum der Agranulocytose-Patienten ein leukocyten-aggressiver Faktor nachweisen. Hier bedient man sich häufig der Agglutinationsmethode ausgehend von der Erfahrung, daß allergenhaltige Seren eigene und fremde Spenderleukocyten zu agglutinieren vermögen. Zu diesem Zwecke werden aus defibriniertem Blut durch Sedimentation oder Zentrifugieren gewonnene Leukocyten auf einem silikonisierten Objektträger mit dem Antileukocyten-Serum versetzt. Fällt der Test positiv aus, so läßt sich dann die Agglutination der Leukocyten mikroskopisch feststellen. Positive Agglutinationsphänomene werden in der Regel nur auf dem Höhepunkt der Agranulocytose beobachtet. Im Falle einer Sulfapyridin-agranulocytose sah MOESCHLIN (104) nach Zusatz des Mittels auch in der Rekonvaleszenzphase erneute Agglutinationen. 1962 wurde von französischer Seite (92) über den Nachweis positiver Agglutinationsreaktionen noch längere Zeit nach der Erkrankung berichtet.

4. Nephelometrische Untersuchung des Serums

Von HOIGNE (65) wird eine Methode angegeben, die dem serologischen Nachweis einer ganzen Reihe von Überempfindlichkeiten unterschiedlicher Ätiologie und Organmanifestation dient. Und zwar gibt man dabei dem Serum des sensibilisierten Patienten in vitro das fragliche Allergen in wässriger Lösung unter ansteigender Verdünnung hinzu. Tritt dann in einem beschränkten Bereich eine Trübung auf, so ist der Test als positiv anzusehen. Diese Trübungsreaktion läßt sich allerdings nur mit Hilfe eines empfindlichen Nephelometers ablesen. Nach HOIGNE ist dieser Trübungstest zur Allergenexploration bei allergisch bedingten Blutschäden durchaus geeignet. Er untersuchte mit dieser Methode eine Anzahl Seren von Patienten mit medikamentös-allergischer hämolytischer Anämie, Agranulocytose bzw. Leukopenie und Thrombopenie und konnte in diesen Fällen dadurch das auslösende Medikament eruieren. Inwieweit der Trübungstest eine Bedeutung für die klinische Diagnostik der Blutschäden auf allergischer Basis erlangt, kann nach HOIGNE erst entschieden werden, wenn ein zahlenmäßig größeres Untersuchungsmaterial vorliegt.

5. Antiglobulin-Konsumptionstest (107, 196)

Hier wird der Nachweis leukocytenspezifischer Antikörper durch den Zusatz eines Antihumanglobulinserums geführt, dessen Titerverbrauch an einem komplizierten System abzulesen ist. Dieser Test dient vor allem der Erfassung von Auto-Immunantikörpern und bringt bei den medikamentös-allergischen Agranulocytosen nur unsichere Ergebnisse (99).

6. Hautproben

Positive Epi- und Intracutantests mit dem fraglichen Allergen werden gelegentlich beschrieben (36, 48). Die Ergebnisse sind aber sehr unzuverlässig und sind selbst bei positivem Ausfall nicht beweisend (53, 65).

7. Thrombocytenindex (90, 99)

Ausgehend von der in Tierversuchen getroffenen Feststellung, daß die Thrombocytenzahl ein empfindliches Kriterium für medikamentallergische Vorgänge im Blute darstellt, kann diese für die klinische Diagnostik der Agranulocytose ebenfalls zu Rate gezogen werden. Diese Methode ist aber auch mit einem Unsicherheitsfaktor belastet, da in einem großen Teil der Fälle die Thrombocytenzahl völlig unbeeinflusst bleibt.

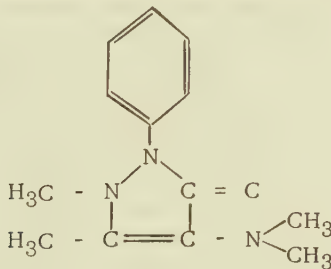
8. ACTH- oder Cortisontest

Als indirekte Nachweismethode allergischer Vorgänge bei der Agranulocytose wird ex juvantibus die günstige Beeinflussung des Krankheitsverlaufs durch Gaben von ACTH- oder Cortisonpräparaten angesehen (12, 107). Man geht dabei von der Annahme aus, daß durch diese Präparate die Bildung von Antikörpern abgebremsst und dadurch das akute Stadium der Erkrankung rascher überwunden wird (97).

NEUERE BEOBACHTUNGEN ÜBER ARZNEIMITTEL-AGRANULOCYTOSEN (1950 - 1964)

1. Aminophenazon und verwandte Substanzen

Die Aufdeckung des Zusammenhanges zwischen Agranulocytosehäufigkeit und ansteigendem Verbrauch pyrimidonhaltiger Mittel durch MADISON und SQUIER (91), PLUM (118) und viele andere hatte eine große Anzahl von Publikationen zur Folge. Ähnlich der Sedormid- und Chinidin-purpura bei den Arzneimittelthrombocytopenien wurde die Pyrimidonagranulocytose zum Prototyp für die meisten anderen arzneimittelbedingten Granulocytopenien bzw. Agranulocytosen. Insbesondere die serologischen Untersu-



Aminophenazon, Pyrimidon

chungsbefunde MOESCHLINs (102 u.a. zunächst am Beispiel der Pyrimidon-agranulocytose stellten einen wesentlichen Beitrag zur klinischen Diagnostik dar und ließen bei den durch andere Arzneimittel hervorgerufenen Agranulocytosen ebenfalls ein allergisches Geschehen vermuten, was später für viele Medikamente wiederholt bestätigt wurde.

Gemessen am riesigen Verbrauch Pyrimidon-enthaltender Präparate ist das

Auftreten der Agranulocytose allerdings selten. BOCK sagte einmal, wenn er tausend oder zehntausend Menschen gelegentlich oder dauernd mit Pyramidon behandelte, so bekäme vielleicht einer das schwere Bild der Granulocytopenie. Andererseits wird durch das große Angebot pyramidonsubstituierter Mischpräparate bei deren Verordnung nicht immer an die wirksame Pyramidonkomponente gedacht.

Die Applikationsart der entsprechenden Mittel scheint bei der Entstehung einer Agranulocytose keine Rolle zu spielen. So konnte 1950 FRIESE (49) bei einer 58 Jahre alten Frau, der in vierzehn Tagen insgesamt 2,8 g Capysal intravenös injiziert wurden, danach eine hochfieberhafte Stomatitis und einen Leukocytensturz auf $1400/\text{mm}^3$ mit Schwund der Granulocyten sehen. Die Sternalpunktion ergab das schwere Bild des retikulären Markes mit völligem Sistieren der Myelopoese. Trotz intensiver Therapie verstarb die Patientin drei Tage später.

In einem anderen Fall von FRIESE kann das Aminophenazon als schädigende Ursache nicht sicher eruiert werden. Einem 26-jährigen Mann wurden bereits zu einem früheren Zeitpunkt innerhalb von 24 Tagen 8,4 g Aneuxal intravenös komplikationslos appliziert. Erst im Verlaufe einer Conteben-Behandlung nach zusätzlicher Gabe von 1,6 g Pyramidon i.v. fiel die Leukocytenzahl auf $1550/\text{mm}^3$ bei völliger Agranulocytose unter Anstieg der Körpertemperatur.

In Anbetracht der für die Immunoagranulocytose charakteristischen Arzneimittelspezifität besteht die Möglichkeit, daß das Conteben die auslösende Ursache war. Oder der Patient war durch die vorausgegangene Pyramidon-Medikation sensibilisiert worden und hatte auf die erneute Exposition des Mittels mit einem anaphylaktischen Leukocytensturz reagiert.

In einem von DISCOMBE (38) beobachteten Fall war eine 67 Jahre alte Frau, die eben erst eine hochfieberhafte Angina überstanden hatte, wieder eingewiesen worden mit der gleichen Symptomatik, diesmal aber zusätzlich mit Puls- und Atembeschleunigung und einer völligen Agranulocytose bei einer Leukocytenzahl von noch $3000/\text{mm}^3$. Die Patientin verstarb noch am gleichen Tage. Erst nachträglich stellte sich heraus, daß der Hausarzt der Patientin seit längerer Zeit und auch vor dem letzten Ereignis jeweils abends das phenazonhaltige Allonal eingegeben hatte.

Allerdings ist im Allonal auch Barbitursäure enthalten, und Agranulocytosen nach Barbituratbehandlung sind ebenfalls bekannt (29, 110, 113).

In Zweifelsfällen wird die Reexposition des angeschuldigten Medikamentes nach Abklingen der typischen Symptomatik Klarheit bringen können. Viele

Ärzte scheuen aber wegen der Gefahr eines neuerlichen eventuell bedrohlichen Zustandes der Agranulocytose vor einem Belastungsversuch zurück. Auf der anderen Seite sind Patienten wegen der zu erwartenden subjektiven Beschwerden oftmals nicht bereit, sich einem solchen Test zu unterziehen. Der Belastungsversuch ist aber indiziert, wenn die Verordnung einer im Kombinationspräparat enthaltenen Substanz wieder notwendig wird.

Einen interessanten Belastungsversuch machten MOESCHLIN und MORENO (103) 1954 bei einer 65 Jahre alten Patientin. Bei dieser Frau war es nach zweimonatigem Gebrauch Pyramidon und Phenacetin enthaltender Mittel zur Ausbildung einer Agranulocytose mit einer Leukopenie von $1000/\text{mm}^3$ (97% Lymphocyten, 3% Monocyten) gekommen. Nach der Ausheilung blieben Belastungsproben mit Phenacetin, Codein und Chinidin eineinhalb Monate später negativ. Lediglich nach einer Testdosis von 0,1 g Pyramidon reagierte die Patientin bereits nach 30 Minuten mit Schweißausbrüchen und Unruhe. Innerhalb von zwei Stunden fielen die Leukocyten von 5500 auf 2000 und nach fünf Stunden bis auf $1500/\text{mm}^3$ ab. MOESCHLIN und MORENO gingen nun noch einen Schritt weiter und versetzten wie auch schon in früheren Versuchen MOESCHLINs (102) Leukocyten eines gruppengleichen Spenders mit dem auf dem Höhepunkt der Leukopenie entnommenen Serum der Patientin und lösten damit in vitro eine Leukocytenagglutination aus. Weiterhin gelang es, mit dem Patientenserum sowohl beim Kaninchen als auch beim Meerschweinchen eine Leukopenie hervorzurufen. Auch hier konnte in vitro eine Leukocytenagglutination nachgewiesen werden.

Die Serodiagnostik führt allerdings nicht in allen Fällen zum Ziel, und der Nachweis heterophiler Leukozytenagglutinate gelingt nur vereinzelt. Obwohl auch die Belastungsproben mitunter versagen, konnte im letzten Beispiele schon nach der Belastung das Pyramidon als ursächlich für die Agranulocytoseentstehung eruiert werden.

BENHAMOU, ALBOU und GRIGUER (11) konnten bei einer 59-jährigen Patientin mit einer Pyramidonagranulocytose nach deren Ausheilung durch die Reapplikation des Mittels ebenfalls einen Leukocytensturz provozieren. In zwei Stunden sanken die Leukocyten vom Ausgangswert $7700/\text{mm}^3$ auf $3700/\text{mm}^3$ ab. Auch gelang es, mit dem zu diesem Zeitpunkt entnommenen Patientenserum beim Kaninchen eine Leukopenie hervorzurufen. In anderen Testversuchen war nach vorherigen Gaben von ACTH und Cortison der Leukocytenabfall vermindert.

In typischen Fällen tritt die Leukopenie nach der Belastung innerhalb von

2 - 5 Stunden ein. Über einen Fall von ungewöhnlich langer Latenzzeit nach der Reexposition des Medikamentes wird von VOSS, GASTHOF und SPIELMANN (159) berichtet. Eine 57 Jahre alte Frau hatte in unbestimmter Zeit regelmäßig "Schmerzmittel" eingenommen und kam mit den klinischen Zeichen der Agranulocytose wie Stomatitis, Gingivitis, Temperaturerhöhung und Milztumor zur stationären Aufnahme. Die Leukocyten waren bis auf $1700/\text{mm}^3$ (86% Lymphocyten) abgesunken, und im Sternalmark zeigte sich eine deutliche Linksverschiebung der Granulopoese. Nach 10 Tagen war der Zustand wieder behoben. Auf die Verabreichung eines Ergosanolzäpfchens (0,1 g Aminophenazon enthaltend) hin reproduzierte die Patientin das Zustandsbild vom Aufnahmetag. Zur endgültigen Sicherung der Diagnose wurde ein Belastungsversuch mit 0,05 g Pyramidon unternommen. Die Patientin reagierte wieder mit einer Leukopenie, jedoch wurde der Tiefpunkt erst nach 24 Stunden erreicht. Die Agglutinationsproben in vitro waren erst nach 72 Stunden eindeutig positiv. In der Regel lassen sich Leukocytenagglutinate bereits einige Stunden nach dem Leukocytensturz nachweisen.

Ein zu einer anderen Zeit bei dieser Patientin unter Cortisonschutz durchgeführter Belastungstest ergab einen niedrigeren Titer, und die Antikörper waren nach wesentlich kürzerer Zeit nachweisbar.

BERNARD, NAJEAN und BINET (14) konnten nur in zwei von sieben Pyramidonagranulocytosen Leukocytenagglutinate nachweisen. Das Alter der Patienten lag zwischen 19 und 52 Jahren. Sechs davon waren Frauen. Die aufgenommenen Dosen schwankten zwischen 1,5 und 15,0 g Amidopyrin und in fünf Fällen war das Präparat über längere Zeit eingenommen worden. Die Dauer der Normalisierung des weißen Blutbildes betrug 3 - 8 Tage und länger. Auf Grund der bei sechs Fällen festgestellten Reifungshemmung im Knochenmark wird von den Verfassern die Frage diskutiert, ob es sich bei den Pyramidonagranulocytosen vornehmlich um eine Schädigung der Granulocyten im peripheren Blute oder auch um eine Einwirkung auf das Knochenmark handelt.

Dazu ist aber zu sagen, daß nach den Untersuchungen MOESCHLINS und anderer das Verschwinden der reifen und danach auch der unreifen granulocytären Elemente aus dem Knochenmark nur als eine Folge der massiven peripheren Leukocytenzerstörung anzusehen ist. Anhand wiederholter Sternalpunktionen während des Belastungsversuches bei einer pyramidonempfindlichen Patientin konnte MOESCHLIN (106) den stufenweisen Abfall der reifen Formen und einige Stunden später auch der Vorstufen aufzeigen. Trotz der Linksverschiebung ist das Knochenmark hyperaktiv. Bei weiterer Antigenezufuhr kommt es dann zur völligen Erschöpfung des Knochenmarkes, zur Panmyelophthase. Gegen eine primäre Schädigung des Knochenmarkes spricht auch die häufige

spontane Regeneration des weißen Blutbildes nach Absetzen des Medikamentes in der zweiten Woche nach Beginn der Erkrankung. Das entspricht genau der von MOESCHLIN (101) in früheren Untersuchungen festgestellten Ausreifezeit der Granulocyten von 8 - 10 Tagen. Es spricht also vieles gegen eine primäre Markhemmung, obwohl MOESCHLINs Ansicht von der ausschließlichen peripheren Leukocytenzerstörung auch von anderen Autoren wie ROHR (129) nicht unwidersprochen geblieben ist.

Über weitere Agranulocytosefälle wird von v.OLDERSHAUSEN und WIEK (113) berichtet. In einem Krankengut von 28 Agranulocytosepatienten fanden die Autoren neun, darunter acht Frauen, bei denen die Erkrankung auf den Gebrauch von Pyramidon oder Pyramidon enthaltender Präparate zurückgeführt wurde. Ein Fall verlief tödlich, alle anderen kamen zur Ausheilung. Das Alter der Patienten lag zwischen 43 und 81 Jahren. Die Zellzahlen des weißen Blutbildes bewegten sich bei der Aufnahme zwischen 600 und 3100/mm³, im Differentialblutbild fanden sich Übergänge von leichter Granulocytopenie mit 29% bis zur Agranulocytose mit 0% Granulocyten. In allen Fällen wurden Affektionen im Bereich der Mundhöhle verzeichnet, Hautreaktionen wurden nicht beobachtet. Soweit Sternalpunktionen durchgeführt wurden, zeigten diese zellarme Markbilder mit teilweise toxischen Veränderungen der Granulocytenvorstufen. In einem Fall kam es später zu erneutem Auftreten einer Agranulocytose, als die Patientin ein anderes Kombinationspräparat, das aber ebenfalls das angeschuldigte Mittel enthielt (Cor-Eusedon), einnahm.

In der Anamnese lassen sich oft nützliche Hinweise für die Diagnosestellung finden. Doch nicht in allen Fällen läßt sich der Arzneimittelgebrauch anamnestisch nachweisen. Besonders in den zivilisierten Ländern ist die Einnahme "schmerzstillender" oder "beruhigender" Mittel auch bei leichteren Beschwerden fast zur Selbstverständlichkeit geworden. Unbewußt wird dann der Gebrauch dieser Substanzen in der Anamnese gar nicht erwähnt. Erst bei Eintritt des akuten Krankheitsereignisses stellt sich dann heraus, daß der Patient durch den gelegentlichen Arzneimittelgebrauch einer schleichenden Sensibilisierung anheimgefallen ist.

Ein dem Aminophenazon eng verwandtes Mittel ist das Novalgin. Auch nach Behandlung mit diesem Präparat ist eine Reihe von Agranulocytosefällen mit teilweise schweren Verlaufsformen bekannt geworden.

So wird von PATUCK (115) über zwei Frauen im Alter von 70 und 68 Jahren berichtet, die nach dem Gebrauch von Novalgin typische Bilder der Agranulocytose boten. Ulceröse und gangränöse Prozesse an den Tonsillen, im Ra-

chen, an der Mundschleimhaut und entzündliche Erscheinungen an den Lungen wurden beobachtet. Die erstere Patientin hatte drei Wochen lang eine unbestimmte Menge von Novalgin-Tabletten eingenommen und reagierte danach mit einem Leukocytenabfall auf $750/\text{mm}^3$ mit 100% Lymphocyten im Differentialblutbild. Noch vor dem Einsetzen der Therapie verstarb die Patientin drei Stunden nach der stationären Aufnahme. Die andere Patientin hatte vom Hausarzt insgesamt 90 Novalgin-Tabletten zu 0,32 g verordnet bekommen. Nach drei Wochen waren die Leukocyten bis auf 2000 mit nur noch 3% Neutrophilen abgesunken. Auf das Absetzen des Novalgins und die Abschirmung mit Antibiotika hin erholte sich die Patientin alsbald wieder.

Thromboembolien als Komplikation des Agranulocytoseverlaufs sollen nach WICK (164), wie später noch zu berichten sein wird, in der Regenerationsphase der Agranulocytose besonders im vorgerückten Lebensalter keine Seltenheit sein. Ein entsprechender Fall nach Novalgin-Gebrauch ist von HUTCHISON und CONWAY (70) beobachtet worden. Über einen Monat hatte eine 67 Jahre alte Frau täglich drei Novalgin-Tabletten erhalten. Danach traten leichte Temperaturen, eine Rötung des Rachenringes und ein Subikterus auf. Im Rectum fand sich ein Ulcus mit induriertem, wallartigem Rand. Anhand des Blutbildes (Leukocyten $75/\text{mm}^3$ mit 2% Granulocyten) konnte die Diagnose Agranulocytose gestellt werden. Die übrigen Zellelemente waren unbeeinflusst geblieben. Unter antibiotischer Therapie ging die Temperatur zurück, jedoch am fünften Krankenhaustag verstarb die Patientin an den Folgen einer Lungenembolie, ausgehend von einer Femoralvenenthrombose.

Die Reihe der tödlichen Agranulocytosefälle nach Novalgin wird durch eine Beobachtung von WORM (169) fortgesetzt. Hier handelte es sich um einen 47-jährigen Mann, der vierzehn Tage lang mit täglich 3,0 g Novalgin behandelt worden war und danach mit einer schweren Agranulocytose erkrankte. Bei der Krankenhauseinweisung fanden sich nur noch 124 Leukocyten/ mm^3 und im Ausstrich ausschließlich Lymphocyten. Als Folge einer nicht zu beherrschenden Bakterieninvasion in die Blutbahn erlag der Patient einer Sepsis.

Ebenfalls nach dem Gebrauch des Novalgin enthaltenden Baralgins können Agranulocytosen vorkommen. So sahen DYRBYE und HVIDBERG (42) drei Fälle von akuter Agranulocytose mit tödlichem Ausgang. Alle drei Patienten hatten seit einiger Zeit vor dem akuten Ereignis täglich mehrmals Baralgin eingenommen. Die Novalginkomponente des Baralgins wurde in diesen Fällen als von ursächlicher Bedeutung angesehen.

Als ein sehr wirksames, mit dem Aminophenazon chemisch verwandtes Mittel

ist das Phenylbutazon (Butazolidin) bekannt. Das Butazolidin, das zunächst als Lösungsvermittler des Aminophenazons diente, besitzt selbst Eigenschaften, die denen des Pyramidons stark ähneln. In der Therapie der akuten und chronischen Gelenkserkrankungen wird es häufig und gern angewandt. Leider ist das Butazolidin mit einer Reihe von Nebenwirkungen wie Ulzerationen im Bereich der Magen-Darm-Schleimhaut behaftet, die oftmals die Unterbrechung der Behandlung erforderlich machen. Als hämatologische Komplikation bei der Butazolidin-Therapie ist die Agranulocytose mit mehr oder weniger schweren Verlaufsformen keine allzu große Seltenheit. Allerdings sollen einmal überstandene Butazolidin-Agranulocytosen regelmäßig eine bleibende Butazolidin-Toleranz hinterlassen (24, 125). Eine sogenannte "gekreuzte" Agranulocytosebereitschaft gegenüber dem Pyramidon besteht nicht. Nach Untersuchungen v. RECHENBERGs (125) läßt sich bei pyramidonempfindlichen Patienten nach Belastung mit Butazolidin keine Einwirkung auf das granulocytäre System feststellen. Zunächst wurde auch das Phenylbutazon als recht gut verträglich angesehen, doch bald wurde von mehreren Seiten auf die Gefahr der Agranulocytose bei der Butazolidin-Medikation hingewiesen.

Bereits 1953 berichteten BERSDORF und OXMAN (15) über einen Fall von Agranulocytose nach Butazolidin-Behandlung. Einer 68 Jahre alten Arthritikerin wurden täglich vorerst dreimal 200 mg Butazolidin verordnet. Wegen der Besserung ihrer Gelenkbeschwerden konnte nach drei Wochen die Dosis auf zweimal 200 mg täglich reduziert werden. Blutbildkontrollen wurden wöchentlich durchgeführt, jedoch fand sich die Patientin zu diesen Untersuchungen in den letzten Wochen nicht mehr ein. Nach 35-tägiger Butazolidinbehandlung traten bei der Patientin Übelkeit, Fieber und eine Pharyngitis mit Schwellung der Halslymphknoten auf. Das weiße Blutbild zeigte zu diesem Zeitpunkt eine Leukopenie von $3400/\text{mm}^3$ ohne reife Granulocyten, das rote eine leichte Anämie (Hgb: 11,6 g%, Ery: 3,8). Zwei Tage danach waren die Leukocyten bis auf $2200/\text{mm}^3$ - weiterhin ohne reife Granulocyten - abgesunken. Nach weiteren sechs Tagen hatten sich aber normale Zellzahlen wieder eingestellt, so daß die Patientin geheilt entlassen werden konnte.

Beim Studium des Verlaufs der Butazolidin-Granulocytopenien bzw. -agranulocytosen fällt auf, daß dieser im Gegensatz zu den meist ganz akut einsetzenden Pyramidonagranulocytosen wesentlich protrahierter ist. Ein Phänomen, das man auch bei vielen Agranulocytosefällen nach Thiourazil-Medikation beobachten kann. Die oft geforderten Blutbildkontrollen während der Behandlung mit Butazolidin erscheinen aus dieser Sicht berechtigt. Häufig wird auch

ähnlich den Chlorpromazinagranulocytosen eine Mitbeteiligung der Leber angegeben. STIFEL und BURNHEIMER (149) sahen eine 52-jährige Patientin, die nach sechswöchiger Behandlung mit der relativ hohen Tagesdosis von 600 mg zunächst mit einer fieberhaften Halsentzündung und Schwellung der Halslymphdrüsen erkrankte. Die Leukocytenzahl betrug $1650/\text{mm}^3$ mit noch 17% Neutrophilen. Im Laufe der nächsten vier Tage verringerte sich die Zahl der Leukocyten weiter bis $600/\text{mm}^3$ bei völliger Absenz der Granulocyten. Die Leber war jetzt bis drei Querfinger breit deutlich unter dem Rippenbogen zu tasten. Die Serumproben befanden sich aber noch im Bereich der Norm. Unter der üblichen Therapie genas die Patientin mit der Normalisierung des Blutbildes.

Von WERBLOW und NEBER (163) wird das Auftreten einer Granulocytopenie bei einer 65 Jahre alten Patientin beschrieben, die wegen einer chronischen Polyarthrits über Jahre komplikationslos mit Salicylaten behandelt worden war und beim letzten akuten Schub täglich 600 mg Butazolidin erhielt. Bereits nach zehntägiger Behandlung traten leichtere Erscheinungen von seiten des Rachens und der Haut auf, das Butazolidin wurde jedoch weiter eingenommen. Nach insgesamt 14 Tagen mußte die Therapie mit Butazolidin wegen Verstärkung der Beschwerden mit Fieber, Kopfschmerzen und Pharyngitis abgebrochen werden. Die Haut des ganzen Körpers zeigte ein morbilliformes Exanthem. Erst im Laufe der nächsten Tage verminderten sich die Leukocyten bis auf $2650/\text{mm}^3$ mit 3% reifen Granulocyten. Unreife Formen dominierten im Ausstrich. Im Knochenmark fand sich eine ausgesprochene Reifungshemmung der myeloischen Elemente, die auf der Stufe der Myelocyten und Metamyelocyten stehenblieb. Die Erythropoese zeigte keine Störungen, obwohl auf dem Höhepunkt der Erkrankung im peripheren Blut eine leichte Minderung der Erythrocyten auf $3,75 \text{ Mill.}/\text{mm}^3$ festzustellen war. In der zweiten Krankheitswoche konnte nach vorübergehender reaktiver Leukocytose mit starker Linksverschiebung die Heilung erzielt werden.

Neben mehr oder minder leichten Verlaufsformen der Butazolidinagranulocytosen ist aber auch eine Reihe von Todesfällen bekannt geworden.

So erwähnen STEINBERG, BOHRD und RODENBURG (147) eine 52-jährige Patientin, die mit täglich 400 mg Phenylbutazon behandelt wurde. Bereits beim Auftreten der ersten Hauterscheinungen am 26. Tage wurde das Medikament abgesetzt. Innerhalb der nächsten sechs Tage verschlechterte sich aber der Zustand der Patientin zusehends. Fieber und Ikterus, diesmal mit positiven Leberproben, traten hinzu. Die Zahl der weißen Blutkörperchen sank bis auf $650/\text{mm}^3$ bei völligem Fehlen der Granulocyten. Das rote Blutbild blieb

unbeeinflusst. Nach weiteren drei Tagen kam die Patientin trotz intensiver Therapie aber im Gefolge einer Bronchopneumonie ad exitum.

Der immunologische Charakter der Arzneimittelagranulocytosen findet durch den Befall immer nur einzelner Patienten oder Patientengruppen in Unabhängigkeit von der Dosierung seinen Niederschlag. Auch die eindeutige Bevorzugung der weißen Rasse ist ein solches noch ungeklärtes Phänomen. Nur ganz vereinzelt ist das Auftreten der Agranulocytose beispielsweise bei Negeren beschrieben worden.

BEUTLER und BERGENSTAL (17) sahen einen 60-jährigen Neger, dem wegen einer Osteoarthritis zunächst 300 und dann 400 mg Butazolidin täglich gegeben wurden. Mehrere Blutbildkontrollen waren unauffällig. Nachdem er schon zwischenzeitlich über Unverträglichkeitserscheinungen des Butazolidins von seiten des Magens geklagt hatte, wurde er nach 34-tägiger Butazolidin-Medikation mit den Zeichen eines akuten Abdomens eingewiesen. Bei der Laparotomie stellte sich ein perforiertes Magengeschwür heraus. Am nächsten, postoperativen Tag verringerte sich die Leukocytenzahl auf $2500/\text{mm}^3$ mit allerdings noch 10% Granulocyten. Jedoch durch die damit verbundene Herabsetzung der Abwehrkraft konnte sich bei dem Patienten eine Peritonitis diffus ausbreiten, an deren Folgen er dann auch verstarb.

Ein weiterer tödlich verlaufender Fall wurde durch WOOD (166) bekannt. Eine 49-jährige weiße Frau erhielt wegen einer Polyarthritis täglich 600 mg Butazolidin. 36 Tage später wurde sie mit Fieber, entzündlichen Erscheinungen des Rachens und einem maculo-papulösen Exanthem stationär aufgenommen. Im Blutbild imponierte eine hochgradige Leukopenie von $1600/\text{mm}^3$ mit nur 2% polymorphkernigen Granulocyten. Unter vorübergehendem leichtem Anstieg der Leukocyten erhöhte sich die Körpertemperatur in den nächsten Tagen weiter. Die weißen Zellen fielen aber gegen Ende der zweiten Behandlungswoche bis auf $600/\text{mm}^3$ ab. Am 14. Tage nach Spitaleintritt kam die Patientin dann mit den Zeichen einer Bronchopneumonie ad exitum. Die Obduktion ergab das anatomisch-pathologische Bild einer Septicopyämie mit multiplen Abszeßbildungen in Leber und Lunge.

Der dramatische, aber klassische Verlauf dieser Arzneimittelagranulocytose mit völligem Darniederliegen der Abwehr und nachfolgendem massivem Bakterieneinbruch in die Blutbahn zeigt, welche Gefahr die Butazolidin-Therapie unter Umständen für den einzelnen mit sich bringen kann.

Erwähnenswert ist sicher auch die geographisch recht unterschiedliche Verteilung der Butazolidin-Agranulocytosen, Während die Berichte aus Mittel- und

Südeuropa nur spärlich zu finden sind, wird aus den anglo-amerikanischen Ländern häufiger über solche Fälle berichtet. Vereinzelt sind auch Agranulocytosefälle aus den skandinavischen Ländern bekannt geworden. So beobachteten BÖTTIGER und LILJESTRANS (25) bei zwei Rheumatikern, beide im Alter über 70 Jahre, nach Butazolidin schwere Agranulocytosen nach einer Gesamtdosis von 21 bzw. 5 g Phenylbutazon.

Neben der Auffälligkeit, daß die Butazolidin-Agranulocytosen, sichtbar an den bereits angeführten Fällen von BERSDORF und OXMAN oder WERBLOW und NEBER, nicht selten von einer leichteren Anämie begleitet sind, treten in manchen Fällen die klassischen Symptome der Agranulocytose erst einige Tage nach dem Absetzen des Mittels auf. Auch kann der neutropenische Effekt länger, als man von den Pyramidonagranulocytosen gewöhnt ist, anhalten. FREBURN und GESAMAN (45) weisen in diesem Zusammenhang auf die von BRUCK und Mitarb. (28) ermittelten Werte hin, wonach der Phenylbutazon-Spiegel im Blute erst 8 - 21 Tage nach Absetzen des Präparates auf Null absinkt und erwähnen einen entsprechenden Fall.

Eine 51-jährige Frau wurde täglich mit 400 mg Butazolidin unter ständiger Überwachung des Blutbildes behandelt. Als am 36. Tag nach dem Behandlungsbeginn ein maculöses Exanthem auftrat, wurde die Behandlung sofort abgebrochen. Trotzdem verstärkte sich das Exanthem zwei Tage später und eine fieberhafte Halsentzündung gesellte sich hinzu. Im Blutbild fand sich eine Leukocytenzahl von $750/\text{mm}^3$ mit nur 2% Granulocyten. Das rote Blutbild zeigte eine Erythrocytenzahl von 3,74 Mill./ mm^3 und einen Hämoglobinwert von 12,0 g%. In den nächsten Tagen schwankten die Leukocyten um Zahlen von $1500/\text{mm}^3$, und erst nach 8 Tagen zeichnete sich die Regeneration ab.

Über den recht problematischen Fall einer Agranulocytose wird von RECENT und STANLEY (124) berichtet. Bei einer 70 Jahre alten Patientin mit primär-chronischer Polyarthrits und einer langen Anamnese bestand bereits zusätzlich eine ausgeprägte Amyloidose mit entsprechenden Laborwerten. Das Leiden war außerdem ständig von einer Anämie um 10 g% Hämoglobin begleitet. Wegen der Unverträglichkeit vieler anderer Antirheumatika im Laufe der Jahre wurde sie in den letzten acht Wochen mit dreimal täglich 100 mg Phenylbutazon behandelt. Danach traten aber bei der Patientin neben Allgemeinsymptomen Fieber und eine Rachenaffektion mit schmierigen Belägen der Gaumenbögen auf. Außerdem bestand eine amyloidosebedingte Lebervergrößerung. Die Leukocytenzahl betrug $1300/\text{mm}^3$. Im Ausstrich fanden sich ausschließlich Lymphocyten. Unter antibiotischer Absicherung klangen die Temperaturen in den folgenden Tagen wieder ab, auch die Leukocyten stiegen unter

zögernder Zunahme der Granulocyten wieder an. Am siebenten Tage nach Krankenhausaufnahme kam die Patientin aber im Rahmen des Grundleidens mit den Zeichen des Nierenversagens ad exitum.

Vor der Butazolidin-Medikation sollte die Anamnese des betreffenden Patienten hinsichtlich allergischer Reaktionen genau durchforscht werden. Bei Bestehen einer allergischen Diathese muß von der Behandlung mit Butazolidin abgeraten werden. BÖHM (24) beschreibt den Fall eines 35-jährigen Mannes, der bereits früher nach Diphtherie- und Tetanusimpfungen wiederholt mit allergischen Erscheinungen reagiert hatte. Wegen uncharakteristischer Kopfschmerzen besorgte er sich von einem Nachbarn mehrere Butazolidin-Tabletten und nahm diese an drei verschiedenen Tagen ein. Die Gesamtdosis betrug 600 mg Butazolidin. Fünf Tage nach der Einnahme der letzten Tablette wurde der Patient mit einer röntgenologisch nachgewiesenen Pneumonie ins Krankenhaus aufgenommen. Im Blutbild offenbarte sich eine Leukopenie von $1100 \text{ Leukocyten/mm}^3$ mit völliger Agranulocytose, im Sternalmark waren nur noch Frühformen der Granulocyten nachweisbar. Das rote Blutbild zeigte keine pathologischen Veränderungen. Innerhalb von 8 Tagen erholte sich das weiße Blutbild wieder unter Rückbildung des pulmonalen Prozesses, und am 9. Tag konnte der Patient beschwerdefrei entlassen werden.

Zur Prophylaxe der Butazolidinagranulocytose werden auf Grund dieses eindrucksvollen Krankheitsbildes und einer entsprechenden Beobachtung von Thrombocytopenie nach Butazolidin-Medikation rechtzeitige Blutbildkontrollen empfohlen.

In den letzten Jahren hat das Tanderil, ein Metabolit des Butazolidins, breite Anwendung in der Behandlung einer Reihe von entzündlichen Erkrankungen gefunden. Daß aber auch bei Behandlung mit diesem Mittel die Gefahr der Agranulocytose besteht, unterstreicht eine Beobachtung von JOHANSEN (73). Eine 33-jährige Polyarthritikerin, die mehrere Jahre auf einem Glucocorticoid gestanden hatte, wurde auf Tanderil umgesetzt. Und zwar erhielt sie zunächst für zwei Tage täglich 600 mg und dann weiterhin täglich 300 mg Tanderil. Einer intercurrenten Temperaturerhöhung und einer flüchtigen Diarrhoe wurden keine Bedeutung beigemessen. 25 Tage nach Behandlungsbeginn stellte sich jedoch eine fieberhafte Angina mit weißlichen Belägen der Tonsillen und Schwellung der regionären Lymphknoten ein. Im Blutbild fanden sich nur noch $880 \text{ weiße Blutzellen pro mm}^3$, darunter 1% Neutrophile. Das Tanderil wurde sofort abgesetzt und die Therapie mit Corticoiden und Antibiotika aufgenommen. Als Komplikation der Agranulocytose entwickelte sich ein Lungeninfiltrat, das sich aber mit der Ausheilung der Agranulocytose wieder zurückbildete.

Das zur parenteralen Applikation geeignete Irgapyrin, Aminophenazon und Butazolidin enthaltend, hat sich ebenfalls bei vielen entzündlichen Erkrankungen insbesondere des rheumatischen Formenkreises bewährt. Die Verträglichkeit des Irgapyrins wird indessen unterschiedlich beurteilt. So fanden GSELL und MÜLLER (54) unter mehr als 200 mit Irgapyrin behandelten Patienten nur in einem Fall bei einem 60-jährigen Mann mit subakuter Polyarthritis und Colitis nach sechstägiger Irgapyrin-Medikation eine Leukopenie von $2100/\text{mm}^3$ mit noch 16% Neutrophilen, die aber nach Absetzen des Mittels innerhalb von zehn Tagen wieder verschwand. Im Belastungsversuch mit Pyramidon wurde eine leichte Verminderung der Neutrophilen registriert.

Von anderen Autoren wie HERMELINK (61) wird jedoch darauf hingewiesen, daß die Irgapyrintherapie durch die akute Gefahr der Agranulocytose erheblich belastet ist. Bei 671 mit Irgapyrin Behandelten wurde von HERMELINK in 58 Fällen ein leukopenischer Effekt mit Verringerung der weißen Blutkörperchen unter $4000/\text{mm}^3$ vermerkt. In drei Fällen - es handelte sich um Frauen im Alter von 45, 53 und 49 Jahren - kam es unter der Irgapyrinanwendung zur Ausbildung einer Agranulocytose, wobei die letztere Patientin, bei der die Krankheit drei Wochen unerkannt geblieben war, bereits mit einer Sepsis in die Klinik aufgenommen wurde und vier Tage später verstarb. Zur Vermeidung unangenehmer Zwischenfälle während der Irgapyrin-Behandlung hält HERMELINK es für unerlässlich, Patienten, bei denen anhand der Anamnese der Verdacht auf eine Pyramidonüberempfindlichkeit besteht, vor Beginn der Irgapyrin-Applikation zunächst mit 0,1 g Pyramidon zu belasten und anschließend im Abstand von einer, vier und zwölf Stunden die Leukocyten zu zählen. Darüber hinaus werden laufende Blutbild-Kontrollen während jedweder Irgapyrin-Therapie gefordert.

Naturgemäß kann bei den Irgapyrin-Agranulocytosen sowohl das Aminophenazon als auch das Butazolidin für eine Schädigung des weißen Blutbildes in Frage kommen. Doch das häufig ganz akute Einsetzen des Ereignisses und die außerordentliche Seltenheit der Butazolidinagranulocytose auf unserem Kontinent lassen gerade die europäischen Autoren in der Pyramidonkomponente des Irgapyrins die Ursache vermuten. So sieht auch KRUG (56) in seinem Falle den Pyramidon-Anteil des Irgapyrins als schädigende Noxe an.

Es handelte sich um eine 52-jährige Hausfrau, die innerhalb von 18 Tagen neun Injektionen zu 5 ccm, insgesamt 13,5 g Irgapyrin erhalten hatte. Unmittelbar nach der letzten Injektion kam es zu Allgemeinerscheinungen und im kurzen Intervall von drei Tagen entwickelte sich bei der Patientin eine hochfieberhafte ulcerös-nekrotisierende Pharyngitis nebst einer Endocarditis.

Im Blutbild imponierte eine hochgradige Leukopenie von $200/\text{mm}^3$ mit 100% Lymphocyten. 36 Stunden später kam die Patientin ad exitum. Bei der Obduktion bestätigte sich die klinische Diagnose der Agranulocytose.

Im klinischen Krankengut der Jahre 1955 - 1960 fand HUBER (69) sechs Fälle von Agranulocytose, die auf Irgapyrin zurückzuführen waren, mit Leukocytenzahlen von $250 - 700/\text{mm}^3$. Fünf Fälle verliefen tödlich. Das Alter der Patienten lag zwischen 55 und 60 Jahren, zwei waren Frauen und vier Männer. Die Dosis betrug 3 - 30 g Irgapyrin, die Applikationsdauer 3 - 90 Tage. Die Symptomatik setzte akut mit Fieber, Pharyngitis, in einem Fall mit nekrotisierender Laryngitis und in zwei Fällen mit Subikterus bzw. Ikterus ein. Im Sternalpunktat stand jeweils das Verschwinden der granulierten Vorstufen im Vordergrund.

Auch HUBER macht in seinen Fällen das im Irgapyrin enthaltene Pyramidon für die Entstehung dieser Agranulocytosen verantwortlich. Gleichzeitig weist er darauf hin, daß im gleichen Zeitraum nach Butazolidin keine Agranulocytose-Fälle aufgetreten seien und an seiner Klinik die Irgapyrin-Therapie weitgehend zugunsten des Butazolidins verlassen worden sei.

Tabelle I

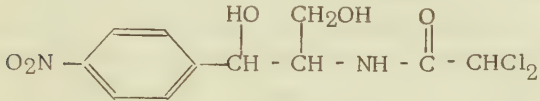
Autor	Jahrg.	Fälle	Medikament
FRIESE	1950	2	Pyramidon, Pyramidon u. Conteben
GSELL und MÜLLER	1950	1	Irgapyrin
DISCOMBE	1952	1	Pyramidon u. Barbiturat
HERSDORF und OXMAN	1953	1	Butazolidin
WERBLOW und NEBER	1953	1	Butazolidin
STEINBERG, BOHROD und RODENBERG	1953	1	Butazolidin
BEUTLER und BERGENSTAL	1953	1	Butazolidin
STIFEL und BURNHEIMER	1953	1	Butazolidin
HERMELINK	1953	1	Irgapyrin
MOESCHLIN und MORENO	1954	1	Pyramidon
PATUCK	1954	2	Novalgin
WOOD	1954	1	Butazolidin

Tabelle I (Fortsetzung)

Autor	Jahrg.	Fälle	Medikament
BÖTTIGER und LILJESTRAND	1954	2	Butazolidin
KRUG	1954	1	Irgapyrin
BENHAMOU, ALBOU und GRIGUER	1955	1	Pyramidon
HUTCHISON und CONWAY	1955	1	Novalgin
VOSS, GASTHOF und SPIELMANN	1956	1	Pyramidon
FREBURN und GEESAMAN	1957	1	Butazolidin
BERNARD, NAJEAN und BINET	1960	7	Pyramidon
v.OLDERSHAUSEN und WIEK	1960	9	Pyramidon
WORM	1961	1	Novalgin
BYRBYE und HVIDBERG	1961	3	Novalgin
RECANT und STANLEY	1961	1	Butazolidin
HUBER	1961	6	Irgapyrin
JOHANSEN	1962	1	Tanderil
BÖHM	1964	1	Butazolidin

2. Antibiotica, Chemotherapeutica, orale Antidiabetica

Es gibt kaum ein Antibioticum, von dem keine Nebenwirkungen bekannt sind. Geläufig sind allergische Reaktionen wie Hauterscheinungen oder gar der anaphylaktische Schock; Störungen im Bereich des Magen-Darm-Traktes oder des Nervensystems sind nicht selten. Schädigungen des Blutsystems stehen offenbar hinten. Am häufigsten ist in diesem Zusammenhang das Chloramphenicol genannt worden.



Chloramphenicol

Das Chloramphenicol konnte als erstes Antibioticum rationell synthetisiert werden und fand alsbald eine weite Verbreitung. Unter den chloramphenicolbedingten Blutschäden stehen die Pancytopenien und aplastischen Anämien im Vordergrund. Isolierte Agranulocytosen sind eine große Seltenheit. Einen Überblick über die zahlenmäßige Verteilung der einzelnen Blutschäden gibt eine Untersuchung KÄHLERS (75) über die bis Mitte 1962 nach Chloramphenicol-Anwendung bekannt gewordenen Fälle:

Pancytopenien	76 Fälle
Aplastische Anämien (Anämie und Granulocytopenie, Anämie und Thrombopenie)	32 Fälle
Aplastische Anämien im engeren Sinne	18 Fälle
Granulocytopenien (vereinzelt Leukopenien)	14 Fälle
Agranulocytosen	5 Fälle
Thrombopenien	2 Fälle
	147 Fälle

Angesichts der breiten Anwendung, die das Chloramphenicol erfahren hat, wird die Zahl der erfaßten Fälle von KÄHLER als sehr gering bezeichnet, und er weist darauf hin, daß die anfänglichen Berichte über Aplasien zunächst zu einer Überbewertung der blut- und knochenmarksschädigenden Wirkung

des Chloramphenicols geführt hatten. Eine Ansicht, die u.a. auch von WALTER und HEILMEYER (161) geteilt wird. Nach WALTER und HEILMEYER ist die Häufigkeit der chloramphenicolinduzierten Blutschädigungen überhaupt mit 1 : 145 000 einzuschätzen, wobei das reine Agranulocytose-Risiko noch wesentlich geringer sein dürfte. ACKER und SCHREIER (2) gingen ebenfalls dieser Frage nach und fanden bei 3648 mit Chloramphenicol behandelten Kindern niemals eine permanente Verminderung der Leukocyten.

Anhand seiner Untersuchungen konnte KÄHLER feststellen, daß in der Mehrzahl der Fälle die Berichte aus den überseeischen Ländern stammten. Von den fünf Agranulocytosefällen kam beispielsweise nur einer aus Deutschland. Über die Ursachen der Blutschädigung durch Chloramphenicol besteht noch weitgehende Unklarheit. Pathogenetisch kann eine Knochenmarksschädigung durch die aromatische Nitrogruppe des Chloramphenicols, eine Schädigung durch Eingriff in den Stoffwechsel oder vielleicht eine individuelle Idiosynkrasie in Frage kommen. Bei einer großen Zahl von Chloramphenicol-bedingten Blutschäden waren nach WALTER und HEILMEYER (161) Überschreitungen der Maximaldosen oder der angegebenen Therapiedauer vorgekommen. Diese Tatsache läßt mehr an eine direkt-toxische Einwirkung des Chloramphenicols auf die Blutbildungsstätten denken. Auf der anderen Seite liegen Berichte über reine Granulocytopenien bzw. Agranulocytosen nach relativ niedrigen Dosen und kurzer Behandlungsdauer vor, die mehr für eine allergische Genese sprechen. So wird von BELYAEVA (10) der Fall einer 39-jährigen Patientin angeführt, der wegen einer unklaren Temperaturerhöhung nach Splenektomie täglich 4 mal 0,25 g Chloramphenicol verabreicht wurden. Nach neuntägiger Chloramphenicol-Medikation entwickelte sich bei der Patientin neben Hauterscheinungen und einer Rachenaffektion bei einem Ausgangswert von 5100 Leukocyten/mm³ eine ausgeprägte Leukopenie von 900/mm³. Im Ausstrich fanden sich nur noch 5% Neutrophile, der Rest waren Lymphocyten. Etwa zwei Wochen nach Absetzen des Mittels hatte sich das weiße Blutbild wieder erholt.

Kürzlich veröffentlichte HUBER (68) einen weiteren Fall. Es handelte sich um eine 74 Jahre alte Frau, die in sieben Tagen insgesamt 6,0 g Chloramphenicol erhalten hatte und etwa zwei Wochen später mit Fieber, hochrotem Rachen und trockener, weißlich belegter Zunge ins Krankenhaus eingewiesen wurde. Das Blutbild zeigte eine Verminderung der weißen Blutkörperchen auf 700/mm³ mit völliger Agranulocytose. Zwei Wochen nach Klinikseintritt hatten sich die weißen Blutzellen weitgehend wieder ausgeglichen.

Im Provokationsversuch mit 3,0 g Chloramphenicol innerhalb von fünf Tagen mit nachfolgender Granulocytopenie konnte dieses Mittel als Ursache der Erkrankung bestätigt werden.

Auf Grund der Erfahrungen mit Chloramphenicol und trotz der relativ seltenen Blutschädigungen sind sich alle Autoren darüber einig, daß man das Chloramphenicol nicht kritiklos anwenden soll. Die klare Indikationsstellung, die Einhaltung der Maximaldosen und die vorgeschriebene Applikationsdauer sind bei der Chloramphenicol-Medikation unbedingt zu beachten.

Deutlicher als bei der Behandlung mit Chloramphenicol können Allergie-Symptome nach einem anderen neueren Antibioticum, dem Novobiocin, hervortreten. Exanthematöse Hautveränderungen, Pruritus oder der intercurrente Temperaturanstieg sind ja oftmals erste Anzeichen einer beginnenden allergischen Reaktion. Dies ist auch aus einem Fall von SIMON und ROGERS (143) zu ersehen. Hier war ein 55-jähriger Patient wegen einer Proteus-Osteomyelitis des rechten Oberschenkels neben Streptomycin und Dihydrostreptomycin täglich mit 2,0 g Novobiocin behandelt worden. Ein im Verlaufe dieser Kombinationsbehandlung aufgetretenes juckendes maculöses Exanthem mit Erhöhung der Körpertemperatur wurde auf die Streptomycin-Komponente zurückgeführt. Auf Gaben von Pyribenzamin und Absetzen der Streptomycin-Medikation gingen die Erscheinungen auch rasch zurück. Jedoch nach Fortsetzung der Novobiocin-Behandlung traten die Hauterscheinungen erneut auf und am 30. Behandlungstage mit Novobiocin kam es zur Ausbildung des klassischen Agranulocytose-Syndroms mit den typischen Manifestationen im weißen Blutbild und im Bereich des Rachens. Die Leukocytenzahl betrug zu diesem Zeitpunkt $1250/\text{mm}^3$, wobei polymorphkernige Granulocyten im Differentialblutbild nicht mehr vorhanden waren. Der prompte Rückgang der Agranulocytose-Symptomatik innerhalb weniger Tage nach Absetzen des Mittels und Behandlung mit Cortison, ACTH und Penicillin und die Erholung des weißen Blutbildes in der zweiten Krankheitswoche entspricht dabei durchaus den Beobachtungen bei anderen allergisch bedingten Agranulocytosen.

In der Chemotherapie behaupten die Sulfonamide seit langem ihren Platz. Im letzten Jahrzehnt haben sie bei der Behandlung gewisser Erkrankungen, es sei nur an die orale Diabetestherapie gedacht, an Bedeutung gewonnen. Durch die Vielfalt der Substitutionsmöglichkeiten des Sulfonamidkerns konnte eine große Anzahl wirksamer Präparate geschaffen werden.



Sulfonamidrest

Schon seit Beginn der Sulfonamid-Ära sind Nebenwirkungen von seiten des Nervensystems, des Verdauungsapparates, der Nieren und des Blutes sowie allergische Reaktionen bekannt. Unter den Blutschäden sind zu nennen: Methämoglobin- und Sulfhämoglobinbildung, aplastische Anämie, Thrombocytopenie und die hier interessierende Granulocytopenie bzw. Agranulocytose. Waren es jedoch früher vor allem die toxisch bedingten Nebenwirkungen, die teilweise schwere Schäden an den einzelnen Organsystemen hinterließen, sind es jetzt, nachdem mit der Weiterentwicklung der Sulfonamide eine wesentliche Toxizitätsminderung erzielt werden konnte, vornehmlich allergische Nebenreaktionen, die gelegentlich eine Unterbrechung der Sulfonamid-Medikation verlangen (53).

Ähnlich verhält es sich mit den Sulfonamid-Agranulocytosen. Vor allem die klinische Repräsentation dieser Agranulocytosen mit dem akuten Krankheitsbild, dem oftmals exanthematöse Hauterscheinungen vorausgehen, in Verbindung mit dem Enanthem und der Neigung zur Nekrosenbildung, läßt heute der Auffassung einer allergischen Genese dieser Krankheit den Vorzug geben. Als wesentlichste Stütze dieser Auffassung dient die Nachweisbarkeit der Agglutinationsphänomene.

Kurze Zeit, nachdem MOESCHLIN und seinen Mitarbeitern (102, 103, 105, 106) die Aufdeckung des Agglutinationsmechanismus der weißen Blutzellen bei Pyrimidon-Agranulocytosen gelungen war, erbrachte MOESCHLIN (104) schon 1954 mittels seiner konsequent weitergeführten serologischen Untersuchungen den Nachweis der Agglutinationsreaktionen im Falle einer Sulfa-pyridin-Agranulocytose. Dabei stand ihm eine 57-jährige Patientin zur Verfügung, die auswärts wegen eines Morbus Duhring täglich mit 4,0 g Sulfa-pyridin behandelt worden war und unter dieser Behandlung nach drei Wochen das typische Bild einer Agranulocytose mit einer Gesamtleukocytenzahl von $1300/\text{mm}^3$ entwickelt hatte. Eine offenbar zur Grundkrankheit gehörende Eosinophilie blieb während und nach der Erkrankung bestehen. Nach entsprechender Therapie stieg die Leukocytenzahl in der ersten Woche wieder an und erreichte nach zwei Wochen 22 000 mit 17 500 Neutrophilen pro mm^3 .

Auf dem Höhepunkt der Agranulocytose wurden Leukocyten eines gruppen-gleichen Spenders mit dem Serum der Agranulocytosepatientin versetzt, die daraufhin agglutinierten. Dieser Versuch gelang bis zum 5. Tag nach der Erkrankung, dann nicht mehr. Wenn zu diesem Zeitpunkt in vitro aber Sulfa-pyridin beigegeben wurde, agglutinierten die Testleukocyten erneut. Damit ist der schädigende Einfluß des Mittels aber bewiesen. Bei dieser Gelegenheit

ging MOESCHLIN außerdem der Frage nach, ob das Sulfonamid im Serum oder in den Leukocyten enthalten ist. Schon die Tatsache, daß eine Agglutination nach Zusatz des Sulfapyridins ausgelöst wurde, weist auf das Vorhandensein des Mittels im Serum hin. In einer anderen Versuchsanordnung wurden gewaschene Leukocyten eines nunmehr mit Sulfapyridin vorbehandelten Spenders dem nicht mehr aktiven Rekonvaleszentenenserum der Agranulocytosepatientin zugesetzt, wobei eine Agglutination aber ausblieb. Erst als Sulfapyridin direkt hinzugegeben wurde, konnte eine Agglutination beobachtet werden. Damit ist der Beweis erbracht, daß das Pharmakon sich nicht im Leukocyten, sondern im Serum befindet.

Wie schon eingangs erwähnt, zieht MOESCHLIN aus den Ergebnissen seiner serologischen Untersuchungen den Schluß, daß während der Agranulocytose solche Leukocytenagglutinationen in massiver Form im peripheren Blut vonstatten gehen. Seiner Ansicht nach werden diese Vorgänge durch die Synthese eines Komplexantigens aus dem Medikament (Hapten) und einem Serumweißkörper eingeleitet, welches seinerseits eine stimulierende Wirkung auf die Antikörperproduktion entfaltet. In der Hypothese MOESCHLINS führt dann die Antigen-Antikörperreaktion, ausgelöst durch Berührung des Antigens mit den sich an der Oberfläche der Leukocyten absiedelnden Antikörpern, zur Verklumpung und damit zum Untergang der weißen Blutkörperchen.

Trotz des Nachweises von Leukocytenagglutinen sind sich FRENGER, SCHEIFFAHT und SCHRICKER (46) nicht klar darüber, ob auch in ihrem Fall ein medikamentös-allergisches Geschehen zugrunde liegt. Eine 46-jährige Frau hatte innerhalb von drei Tagen 18,0 g eines nicht näher bezeichneten Sulfonamids erhalten. Einige Tage später waren bei schlechtem Allgemeinzustand und einer Temperatur um 38,5°C die Leukocyten auf 2350/mm³ mit deutlicher Granulocytopenie (4% Stäbe, 9% Segmentkernige, 77% Lymphocyten, 10% Monocyten) abgesunken. Es bestand eine leichte Anämie. Das Sternalmark zeigte eine Linksverschiebung, toxische Granulationen der Neutrophilen sowie sog. LE-Zellen. In der dritten Krankheitswoche genas die Patientin. Spätere Blutbildkontrollen ergaben normale Werte. Leukocytenagglutinationen, die durch Zugabe des Medikamentes nicht verstärkt wurden, konnten mehrmals nachgewiesen werden. Mit Hilfe der Elektrophorese gelang es ihnen dabei, den Agglutinationsfaktor der Gamma-Globulin-Fraktion zuzuordnen.

In Anbetracht des gleichzeitig beobachteten LE-Zellphänomens, welches diagnostische Hinweise auf das Vorliegen gewisser Auto-Immunerkrankungen geben kann, und der Agglutination von Leukocyten nur beim nicht sensibilisier-

ten Spender neben der Leukocyten Depression im Tierversuch nach Übertragung des Patientenserums schließen die Verfasser, daß im vorliegenden Fall möglicherweise ein Auto-Antikörpermechanismus zur Ausbildung dieser Agranulocytose geführt hat.

Die Sulfonamidbehandlung kann sowohl leichtere Granulocytopenien als auch schwerste irreversible Agranulocytosen zur Folge haben. REISMANN (126) berichtet über drei Fälle mit Endocarditis lenta, die mit Supronal, einem älteren Sulfonamidmischpräparat, behandelt wurden. Im ersten Fall reagierte ein 38-jähriger Mann nach 120,0 g Supronal in 28 Tagen mit einem Leukocytensturz auf $1000/\text{mm}^3$ und fast völliger Agranulocytose (2% Neutrophile). Die Sternalpunktion ergab ein lymphoides, leeres Mark. Neben hohem Fieber waren nekrotische Beläge am Zahnfleisch und an den Tonsillen nachzuweisen. Der Patient weigerte sich wegen seiner Beschwerden, das Medikament weiter einzunehmen. Nach neun Tagen waren die Ausgangswerte des Blutbildes wieder erreicht.

Ein anderer 27-jähriger Patient zeigte nach 60,0 g Supronal ein juckendes, masernähnliches Exanthem, das aber nach Absetzen des Medikamentes wieder verschwand. Penicillin stand nicht in ausreichender Menge zur Verfügung, und so wurde erneut ein vorsichtiger Versuch mit 6,0 g Supronal täglich gemacht. Beim Auftreten der ersten Hauterscheinungen wurde das Präparat sofort abgesetzt. Im Laufe der nächsten drei Tage sanken die Leukocyten auf $2000/\text{mm}^3$ bei totaler Agranulocytose. Außerdem bestanden agranulocytotische Geschwüre an Zahnfleisch und Tonsillen. Im Verein mit dem schweren Prozeß der Endocarditis lenta führte die Agranulocytose nach insgesamt 112,0 g Supronal zum Tode.

Im dritten Fall stellte sich bei einer 35-jährigen Frau nach Behandlung mit 138 g Supronal ein plötzlicher Abfall der Leukocyten auf $600/\text{mm}^3$ mit völliger Agranulocytose ein. An der rechten Wange der Patientin sah man eine pfenniggroße Nekrose.

Die Leukocytenzahl blieb noch acht Tage erniedrigt, dann aber trat trotz eines leichten Wiederanstiegs der Tod ein. Abgesehen von der Tatsache, daß die Agranulocytose diesmal auch bei Patienten männlichen Geschlechts auftrat, muß betont werden, daß der Leukocytensturz bei allen drei Patienten ohne Vorzeichen plötzlich innerhalb von 24 Stunden einsetzte.

Durch morphologische Befunde versucht STÜPER (151) die allergische Genese der Arzneimittelaгранulocytose am Beispiel eines 9 Monate alten weiblichen Säuglings zu begründen. Dieser hatte wegen Meningitisverdacht täglich 3,0 g Supronal erhalten. Wegen des Auftretens von Hauterscheinungen wurde

die Medikation am 12. Tage abgesetzt. Drei Tage später wurde wegen Fieberanstiegs das Mittel erneut verordnet. Bereits nach 3 Tabletten sanken die Leukocyten auf zunächst 2200 und dann weiter auf $1200/\text{mm}^3$ mit völliger Agranulocytose ab. Ante finem war ein Wiederanstieg auf 3000 zu verzeichnen.

Bei der Sektion fanden sich Geschwüre des Darmes mit Lokalisation im lymphatischen Gewebe der Mucosa, die an Bilder beim Typhus abdominalis erinnern und eine ausgeprägte reticuloendotheliale Reizwucherung des lymphatischen Darmapparates. Daneben zeigte sich ein Hinweis auf eine vorausgegangene Sensibilisierung durch den Befund von Intimagranulomen der Lebergefäße, die als allergisch-hyperergische Gewebsreaktion aufgefaßt werden können. Ferner wurden Plasmazellvermehrungen im Knochenmark und in den inneren Organen nachgewiesen, was einer nicht seltenen Beobachtung bei Immunitätsreaktionen entspricht.

Von McMILLIN (97) wird über eine Agranulocytose berichtet, die auf eine Schädigung durch Sulfadiazin zurückgeführt wurde. Wegen einer Cystitis wurde ein 36-jähriger, kräftiger Mann mit täglich dreimal 1,0 g Sulfadiazin behandelt. Nach 12 Tagen erkrankte der Patient an einer fieberhaften Bronchopneumonie. Wegen einer bekannten Penicillinüberempfindlichkeit wurde die Dosis auf vierstündlich 1,0 g Sulfadiazin erhöht. Trotz zusätzlicher Gaben von Aureomycin besserte sich der Zustand des Patienten in den nächsten 7 Tagen nicht. Anläßlich einer Blutbildkontrolle konnte erst die Diagnose Agranulocytose gestellt werden. Die Leukocyten fielen bis auf eine Zahl von $400/\text{mm}^3$ ohne Granulocyten.

Ein eklatanter Wiederanstieg wurde nach Behandlung mit ACTH verzeichnet. Die vielleicht sogar totale Hemmwirkung des ACTH auf die Antikörperbildung wird in diesem Zusammenhang diskutiert.

Ein in der Behandlung der Harnwegsinfektionen durchaus gebräuchliches Sulfonamid ist das Gantrisin.

McCLUSKEY (96) sah bei einem 79 Jahre alten Mann nach Therapie mit Sulfisoxazol (Gantrisin) eine typische Agranulocytose. Nach vierwöchiger Behandlung mit insgesamt $100,0\text{ g}$ Gantrisin stellten sich bei dem Patienten Fieber, eine Bronchitis und eine Angina mit Schleimhautulcerationen ein. Bei einer Leukocytenzahl von $750/\text{mm}^3$ fehlten die Granulocyten völlig. Unter ACTH-Behandlung reagierten die weißen Blutkörperchen innerhalb von 8 Tagen mit einer leukämoiden Leukocytose von 142 500 (52% neutrophile Granulocyten). Nach Beendigung der ACTH-Medikation glich sich das weiße Blutbild wieder aus.

So wenig die Arzneimittelaгранulocytosen an ein bestimmtes Patientenalter oder an die Dosierung eines Medikamentes gebunden sind, so sicher ist die Bevorzugung des weiblichen Geschlechtes und der weißen Rasse, was gerade bei der Durchsicht der Fälle aus Amerika offen zutage tritt. Die Sulfonamide scheinen von dieser Regel eine Ausnahme zu machen. Agranulocytosen sind hier bei Männern relativ häufig, und sogar die schwarze Rasse bleibt davon nicht verschont.

WOOLEY und SASLAW (168) berichten über den seltenen Fall einer 25-jährigen Negerin, der wegen eines Mammaabszesses in vierstündigen Abständen je 2 Erythromycinsulfonamid-Tabletten (Erythrosulfa) verabreicht wurden. Insgesamt erhielt sie 147 Tabletten, die zusammen 14,7 g Erythromycin und je 12,2 g von Sulfadiazin, Sulfamerazin und Sulfamethazin enthielten. Infolge eines Leukocytensturzes von 19 500 auf $600/\text{mm}^3$ mit fast totaler Granulocytopenie mußte die Behandlung unterbrochen werden. Die Besserung des Blutbildes erfolgte nach Behandlung mit Folsäure, Bluttransfusionen und Abschirmung mit Penicillin und Streptomycin. Durch die völlige Resistenz der Keime gegenüber anderen Antibiotica war eine Reapplikation von Erythromycin - diesmal ohne Sulfonamidzusatz - notwendig. Diese Therapie wurde aber komplikationslos vertragen, womit die Verantwortlichkeit der Sulfonamide für das Auftreten der Agranulocytose auch in diesem Fall erwiesen ist.

Schwerer resorbierbare Sulfonamide werden gern zur Behandlung der Colitis ulcerosa angewandt. In Amerika wird dem Azulfidin (Salizylazosulfapyridin) eine gewisse Wirksamkeit zugesprochen.

Auch nach Azulfidin konnten EVANS, FORD und TIBBETS (43) bei einem 35-jährigen Mann, der dieses Mittel längere Zeit wegen einer Colitis ulcerosa erhielt, eine Agranulocytose mit Depression der granulocytären Vorstufen im Knochenmark beobachten. Sie nehmen hauptsächlich an, daß ein durch das Medikament mobilisierter Antikörper im Knochenmark eine Störung der Granulopoese hervorruft.

In einem anderen von RITZ und FISHER (128) beschriebenen Fall war ein 58-jähriger Mann ebenfalls wegen einer Colitis ulcerosa mit Azulfidin behandelt worden. Er erhielt zunächst viermal täglich 1,0 g. Nach vier Tagen wurde das Mittel wegen eines Exanthems abgesetzt, wiederum vier Tage später erneute Applikation mit dreimal täglich 1,0 g. Drei Wochen danach Inappetenz und Fieber unklarer Herkunft. Das Blutbild zeigte eindeutig eine Agranulocytose mit einer Leukocytenzahl von $1200/\text{mm}^3$. Der Patient genas nach Behandlung mit Prednison und Penicillin und in der zweiten Woche reagierte das Knochenmark mit einer leukämoiden Reaktion.

Interessant ist es noch festzustellen, daß am 12. Tag nach dem Agranulocyto-seereignis unter Zugabe von Azulfidin die Leukocytenagglutinationsprobe positiv ausfiel. Ein Beweis mehr für die allergische Genese der Sulfonamid-agranulocytosen.

Leider lassen sich auch bei den Sulfonamidagranulocytosen Leukocytenagglu-tinate nur selten nachweisen. Durch die Aufklärung des allergischen Gesche-hens in Einzelfällen sind aber Modelle geschaffen worden, die die klinische Diagnostik wesentlich erleichtern.

In der Behandlung der Tuberkulose hat eine Reihe tuberkulostatisch wirksa-mer Chemotherapeutica eine Bedeutung erlangt. Nach dem Zweiten Welt-krieg wurde das Conteben (Thiosemicarbazon) zunächst mit der Bezeich-nung TB I/698 in die Klinik eingeführt. Viele Hoffnungen, die sich an das neue Mittel knüpften, wurden aber zerstört, als sich herausstellte, daß diese Substanz neben Allgemeinerscheinungen wie Brechreiz, Inappetenz zu Schä-digung des Nervensystems, der Leber und Nieren und des Blutes führen kann. Schon bald wiesen mehrere Autoren, wenig später auch MERKEL (98) auf die Agranulocytose als Nebenwirkung des Contebens hin.

Andere Veröffentlichungen folgten. So sah SEIDEL (139) bei 119 mit TB I/698 Behandelten in 6 Fällen eine Agranulocytose. Es betraf Frauen im Alter von 19 - 45 Jahren, die nach Anwendung von 0,6 - 4,25 g Conteben außer einer Angina, Stomatitis, Pharyngitis oder Hauterscheinungen mit krisenhaften Granulocytenstürzen bzw. Agranulocytose reagierten. Die Zeitspanne vom Beginn der Medikation bis zur Ausbildung der Agranulocytose betrug in fünf Fällen 3 Wochen, in einem Fall 11 Tage. Das Absinken der Leukocytenzahl war in keinem Fall so schlagartig, wie man das von Pyramidonagranulocyto-sen gewohnt ist. Es wurde in mehreren Fällen vor und nach der Agranulocyto-se eine Eosionophilie beobachtet. Der Verlauf der Agranulocytose war in allen Fällen gemäßigt, alle Patienten genasen.

Da bei Tuberkulose bisher spontan einsetzende Granulocytopenien nicht be-kannt sind, vieles aber für eine Arzneimittelüberempfindlichkeit spricht, wird auch hier das Conteben als schädigende Noxe angesehen.

In drei seiner Fälle konnte SEIDEL durch die Reapplikation des Mittels nach-weisen, daß das Überstehen der Agranulocytose zur Ausbildung einer Gift-festigkeit gegenüber Conteben geführt hatte. Der Erwerb einer Giftfestigkeit ist eine Erscheinung, die sich am ehesten mit einer individuellen Reaktions-form auf eine allergisch bedingte Erkrankung erklären läßt, jedoch kaum

mit einer toxischen Wirkung des entsprechenden Arzneimittels in Einklang zu bringen ist. Für das Zustandekommen der medikamentös-allergischen Agranulocytose diskutiert SEIDEL außerdem die Möglichkeit einer bahnenden Wirkung neuro-vegetativer Einflüsse. Wie sehr das Phänomen der Allergie von der Mitbeteiligung des Zentralnervensystems abhängig ist, erhellt sich nach Auffassung SEIDELs schon aus der Tatsache, daß durch Narkose anaphylaktische Reaktionen verhindert werden können.

Unter 80 mit Conteben behandelten Personen fand POLEMANN (119) nur einen, allerdings lebensbedrohlichen Fall von Agranulocytose. Eine 23-jährige Frau von asthenischem Habitus bekam in steigender Dosierung wegen einer Halsdrüsentuberkulose in vier Wochen etwa 3,25 g TB I 696. Die während der Behandlung durchgeführten Blutbildkontrollen offenbarten eine ständige Mindering der Granulocyten. Die Patientin lehnte aber eine stationäre Behandlung wegen ihres Wohlbefindens immer ab. Schließlich wurde sie mit Schluckbeschwerden, Appetitlosigkeit, Fieber und diffuser Rötung des Rachenringes eingewiesen. Trotz der Therapie sanken die Leukocyten bis auf $400/\text{mm}^3$ weiter ab (85% Lymphocyten, 15% Eosinophile). An der rechten Tonsille entwickelte sich eine tiefe Nekrose. Das rote Blutbild veränderte sich nicht. Nach der ersten Woche zeichnete sich eine Besserung ab, und in der zweiten Woche hatte die Patientin die Krankheit überwunden. Interessant ist, daß sowohl auf dem Höhepunkt der Agranulocytose als auch in der Restitutionsphase eine Eosinophilie zu verzeichnen war.

Am 25. Tag nach bis auf 0,1 g pro Tag gesteigerter Conteben-Medikation wegen eines linksseitigen Mittelfeldinfiltrates der Lunge kam es bei einer von KOCH (80) beobachteten 26-jährigen Patientin zu einer fieberhaften Angina lacunaris und zu einem Leukocytensturz auf $2000/\text{mm}^3$. Granulocyten fehlten völlig. Neben einigen Monocyten fanden sich nur Lymphocyten. Keine Beeinflussung des roten Blutbildes. Am 11. Tag nach dem Absetzen des Contebens bestanden wieder normale Werte. Auch hier imponierte in der Restitutionsphase eine Eosinophilie.

In einem anderen Fall von KOCH hatte eine 27-jährige Patientin 12 Wochen lang insgesamt 196 Tabletten zu je 0,05 g TB I 698 komplikationslos vertragen. Jedoch nach Fischgenuß trat dann plötzlich ein Leukocytenabfall auf $2700/\text{mm}^3$ mit Granulocytopenie ein. Reparation des Blutbildes nach 8 Tagen. Einen analogen Fall sah er nach Conteben in Verbindung mit einer Käsemahlzeit. Bei einer vierten Patientin schwankten nach vierwöchiger TB I 698-Behandlung mit täglich 0,1 g die Leukocytenzahlen zwischen 3300 und $4300/\text{mm}^3$ im peripheren Blut. Erst das Differentialblutbild brachte dann den Hin-

weis auf eine erhebliche Granulocytopenie, womit noch in einem unkomplizierten Vorstadium der Agranulocytose die Diagnose gestellt werden konnte.

Mit seinen Beobachtungen von Agranulocytosen nach Conteben und Eiweißgenuß steht KOCH in der Literatur nicht allein. Schon kurz vor ihm hatten WINDOLPH und ARNOLDS (165) eine ähnliche Beobachtung ungewöhnlicherweise bei einem 23-jährigen Mann gemacht, der nach 40-tägiger komplikationsloser Behandlung mit insgesamt 1,875 g TB I 698 im Anschluß an eine Heringsmahlzeit mit einem Leukocytensturz auf $1400/\text{mm}^3$ antwortete. Granulocytäre Elemente fehlten im Blutausstrich völlig. Nach Absetzen des Contebens erholte sich das weiße Blutbild wieder, und auch andere Erscheinungen wie Fieber und entzündliche Prozesse an Zahnfleisch und Rachen blieben nur wenige Tage bestehen.

Man muß daran denken, daß in diesen Fällen der Genuß gewisser Eiweißsorten einer Sensibilisierung Vorschub leisten kann, was aber den allergischen Charakter der Conteben-Agranulocytosen nur unterstreicht.

Über ein Zustandsbild von schwerster Agranulocytose nach Conteben mit tödlichem Ausgang berichten TRAPIA-SANZ und BELENGUER-RIPOLLES (156). Eine 30-jährige Patientin mit einer Lungentuberkulose war allein mit insgesamt 2,85 g Conteben behandelt worden. Nach vier Wochen war röntgenologisch und klinisch eine Besserung der Lungentuberkulose eingetreten. Am 32. Tage nach der TB I 698-Medikation kam es zunehmend zu Fieber und zu einer Rachenaffektion. In den nächsten Tagen verschlechterte sich das Bild zusehends. Die Leukocyten verminderten sich bis auf $600/\text{mm}^3$ bei totaler Granulocytopenie. Nach der zweiten Krankheitswoche zeichnete sich eine deutliche Besserung des weißen Blutbildes ab. In der Zwischenzeit hatten sich aber vom 7. Tag ab tiefe Nekrosen an den Tonsillen gebildet, die sich über den weichen Gaumen und die Wangenschleimhaut ausbreiteten und von der linken Tonsille aus zur Nasenhöhle durchbrachen. Wahrscheinlich hatte die Therapie mit Penicillin zu spät eingesetzt, da zunächst an ein diphtherisches Geschehen gedacht wurde. Am 12. Tage bestand praktisch nur noch ein Hohlraum, der Mundhöhle, Nasenhöhle und Pharynx erfaßte. Die Patientin konnte nur noch über eine Sonde ernährt werden. Am 16. Tage nach dem Auftreten der ersten Erscheinungen setzte schließlich eine arterielle Blutung aus einem arrodiierten Gefäß der hinteren Pharynxwand diesem Zustand ein Ende.

Die Therapie der Tuberkulose mit Conteben ist in den letzten Jahren weitgehend verlassen worden, weil anfängliche Erfolge oft durch erhebliche Nebenwirkungen, darunter nicht zuletzt die Agranulocytose, wieder zunichte ge-

macht wurden. Nur bei der Behandlung der Lepra spielt das Conteben noch eine Rolle.

Statt des Contebens hat das 1952 von mehreren Forschern verschiedener Länder unabhängig voneinander entwickelte Isonikotinsäurehydrazid (INH) (Isoniazid, Neoteben, Rimifon) in der Tuberkulosebehandlung breiten Eingang gefunden. Die Verträglichkeit von INH ist bei sachgemäßer und vorsichtiger Anwendung verhältnismäßig gut. Jedoch müssen auch hier mitunter Erscheinungen von seiten des zentralen und peripheren Nervensystems, Beeinträchtigung der Leberfunktion und Störungen der Darmtätigkeit in Kauf genommen werden. Hämatologische Komplikationen scheinen seltener zu sein. Ein typischer Fall von Arzneimittelaгранulocytose nach INH wurde von ADAR (5) gesehen.

Ein 14-jähriges Mädchen wurde zunächst wegen Verdachtes auf eine Appendicitis operiert; dabei stellte sich aber eine Bauchfelltuberkulose heraus. Deshalb wurde das Mädchen sofort mit 100 mg INH täglich und eine Zeit später in Kombination mit dreimal 4,0 g PAS pro Tag behandelt. Nach 60 Tagen entstand bei dem Kinde eine fieberhafte Angina mit einem Leukocytenschwund bis zu $1600/\text{mm}^3$ bei unbeeinflusstem, normalem roten Blutbild. Granulocyten waren nicht mehr nachweisbar. Die Behandlung wurde sofort unterbrochen. Nach 2 Wochen war das weiße Blutbild wieder ausgeglichen.

Die Möglichkeit, daß die Agranulocytose hier eine Folge der zusätzlichen PAS-Medikation war, ist wenig wahrscheinlich, da vier Wochen nach dem hämatologischen Ereignis die Therapie der Tuberkulose mit PAS und Streptomycin fortgesetzt und komplikationslos vertragen wurde.

Die unter den Tuberkulostatika zweifellos bestverträgliche Substanz ist die p-Aminosalizylsäure (PAS). Nach HAUSCHILD (55) gelingt es im Tierversuch kaum, durch eine einmalige Applikation die letale Dosis zu verabreichen. Auch nach monatelangem Gebrauch sind Unverträglichkeitserscheinungen selten. Nur hin und wieder fallen als Nebenwirkungen gastroduodenale Beschwerden und allergische Reaktionen auf.

Im Serum eines Tuberkulosepatienten, der im Abstand von zwei Jahren mit zwei Serien intravenöser PAS-Gaben behandelt worden war und besonders nach den letzten Injektionen mit heftigen Schock- und Kollapserscheinungen reagierte, wurden von DAUSSET und BERGEROT-BLONDEL (37) allergische Antikörper nachgewiesen. Nur in Gegenwart von PAS wurden Leukocyten, Thrombocyten und am stärksten die Erythrocyten agglutiniert. Die Intensität der Reaktion war abhängig von der Konzentration der PAS.

Von anderen Autoren wie WURZEL und MAYCOCK (170) wird am Beispiel einer Thrombopenie nach PAS das Knochenmark als Angriffspunkt dieser Substanz diskutiert.

Ebenfalls auf Grund des Knochenmarksbefundes nehmen MAHRER und MARET (93) an, daß auch in ihrem Fall PAS die auslösende Ursache für die Agranulocytose war und sich im Knochenmark ein allergisches Geschehen abspielte. Eine 39-jährige Patientin hatte nach einer Lungenoperation neben Streptomycin täglich 12,0 g PAS erhalten. Nach etwa sechswöchiger Behandlung entwickelte sich bei ihr ganz akut eine Agranulocytose, die unter der Therapie mit initial ACTH und dann Cortison wieder abklang.

Das Streptomycin ist aber als Ursache dieser Agranulocytose nicht sicher auszuschließen, zumal Belastungsversuche nicht unternommen wurden. Da PAS meistens in Kombination mit Streptomycin angewandt wird, bleibt wohl in solchen Fällen die Schwierigkeit bestehen, das eine oder andere Medikament als ursächliche Noxe zu eruieren.

Für den Arzt ist die Behandlung der Tuberkulose mit den Tuberkulostatica eine segensreiche, aber verantwortungsvolle Aufgabe, die aber nur durch ständige klinische Kontrollen Erfolg verspricht.

Das Spektrum der Agranulocytose erzeugenden Medikamente hat sich in den letzten Jahrzehnten etwas verschoben. Während mit der Entwicklung neuer Mittel ständig weitere Präparate mit allergisierenden Eigenschaften hinzutreten, sind einige zugunsten anderer aus dem Arzneimittelschatz weitgehend verschwunden. So ist beispielsweise das Salvarsan durch Penicillin praktisch völlig aus der antiluischen Therapie verdrängt worden. Damit gingen die Mitteilungen über Agranulocytosefälle im Rahmen der Luesbehandlung schlagartig zurück. 1955 berichtet noch LOISCH (89) über neun teils schwere Salvarsan-Agranulocytosen, in acht der Fälle handelte es sich um jugendliche Mädchen, die aber bereits in den Jahren vor 1950 zur Beobachtung gelangten. Anhand der Blutbilder studierte er das Verhalten der Granulocyten im Verlaufe der Salvarsan-Agranulocytose und kam zu dem Schluß, daß die Agranulocytose durch das Absetzen des Salvarsans schon bei einer Verminderung der granulierten Zellen am Tage nach der Injektion um 15% des Ausgangswertes abzufangen ist.

Im Gegensatz zu den Pyrimidon-Agranulocytosen verläuft der Abfall der Gesamtzahl der Leukocyten beim Salvarsan etwas retardierter und erstreckt sich oft über einige Tage. Außerdem ist häufig eine Neigung zur Pancytopenie zu

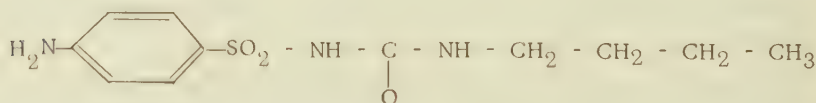
erkennen, weshalb dem Salvarsan gern eine Zwitterstellung zwischen Allergisierung und toxischer Wirkung nachgesagt wird. Jedoch sind Salvarsan-Agranulocytosen mit allerkleinsten Dosen (0,00002 g Neo-Salvarsan) zu provozieren (53) und haben außerdem häufig eine bleibende Salvarsan-Toleranz zur Folge (21).

Interessant sind die tierexperimentellen Versuche KRÜGERs (84) im Zusammenhang mit der Salvarsan-Medikation. KRÜGER konnte bei mit Neosalvarsan behandelten, luisch infizierten Kaninchen nach zusätzlicher Gabe von Prostigmin einen initialen Leukocytenabfall beobachten, bei gesunden Tieren nicht. Er betont deshalb die Bedeutung der präexistenten syphilitischen Infektion für die Salvarsan-Agranulocytose und ventiliert gleichzeitig, wie schon vor ihm SEIDEL (129) beim Conteben, die Rolle zentralnervöser Faktoren in der Pathogenese der Agranulocytose.

Gelegentlich wird das durch andere, vorteilhaftere Präparate aus der Malaria-Therapie verdrängte Atebrin noch angewandt. Dieses an sich nur mit wenigen Nebenwirkungen behaftete Mittel (87) wird von FRETLAND (47) im Falle eines 18-jährigen, malariakranken Seemannes, dem innerhalb von 9 Tagen 2,7 g Atebrin verabreicht worden waren, für die Entstehung einer Agranulocytose verantwortlich gemacht. Am 11. Tage nach dem Absetzen des Atebrins und unter Weiterbehandlung mit Paludrin entwickelte der Patient das typische Bild einer Agranulocytose, wobei die Reparation des Blutbildes in 10 Tagen wieder abgeschlossen war.

Spätere Testungen mit Paludrin ergaben jedoch keine Beeinflussung des leukocyitären Systems, so daß hier das Atebrin als schädigende Noxe für die Ausbildung der Agranulocytose angesehen werden muß.

Die Entdeckung JANBONS (72) und seiner Mitarbeiter im Jahre 1942, daß gewisse Sulfonamide auch eine blutzuckersenkende Wirkung haben, löste die Entwicklung einer ganzen Anzahl von Präparaten aus, die im letzten Jahrzehnt klinisch erprobt wurden. Es handelte sich um Sulfanylharnstoffverbindungen, deren Verträglichkeit 1955 noch von BERTRAM, BENDFELDT



Carbutamid, BZ 55, Invenol, Nadisan, Oranil

und OTTO (16) als gut bezeichnet wird. Sie bemerkten bei 82 mit BZ 55 behandelten Diabetikern, außer leichteren Hauterscheinungen in einigen Fällen, keine Nebenwirkungen. Doch bald wurden Stimmen laut, die die Unschädlichkeit dieser Substanz anzweifelten.

So veröffentlichte MAIER (94) einen tödlich verlaufenen Fall von Agranulocytose nach Oranil-Behandlung. Eine 68-jährige, hypertone, mit Insulin gut eingestellte Diabetikerin wurde, ihrem Drängen nachgebend, auf dreimal täglich 0,5 g Oranil umgestellt. Nach vierwöchiger Oranil-Behandlung traten Schwindelerscheinungen, eine leichte Lebervergrößerung und ein urtikariell-petechiales Exanthem der oberen Körperhälfte auf. Bei noch an der unteren Grenze der Norm liegender Leukocytenzahl von $6100/\text{mm}^3$ offenbarte das Differentialblutbild die Granulocytopenie (1% Stabkernige, 1% Segmentkernige, 93% Lymphocyten und 5% Monocyten). Die Thrombocytenzahl war auf 98 250 abgesunken, ein pathologischer Gerinnungsstatus bestand nicht. Am nächsten Tage kam die Patientin ad exitum, nachdem sich noch eine Oligurie ausgebildet hatte. Eine hämorrhagische Diathese oder ein Coma diabeticum konnten ausgeschlossen werden. Als Todesursache mußte letztlich eine Nephrotoxicose mit Granulocytopenie, beides oranilbedingt, angenommen werden.

Zwei allerdings leichter verlaufende Granulocytopeniefälle wurden von PRINZ und GUTSCHKER (122) angeführt. Verff. versuchten, den Altersdiabetes einer 61-jährigen Patientin sofort mit täglich 3,0 g Oranil einzustellen. 22 Tage nach Beginn der Oranilbehandlung kam es zu schwerer Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes mit Fieber (39°C), Zungenbrennen, Rötung des Rachenringes und zu einem großfleckigen, urtikariellen Exanthem, analog dem von MAIER beschriebenen. Leukocytenzahl: $2050/\text{mm}^3$ mit 73% Lymphocyten. Zwei Wochen später war der Zustand wieder behoben. Vor dem ersten Auftreten geringer Allgemeinerscheinungen zeigte sich bei einer anderen 79 Jahre alten Patientin bereits eine Leukopenie von 3250 mit leichter Lymphocytose, nachdem sie 16 Tage täglich 3,0 g Oranil erhalten hatte. Zur Granulocytopenie mit Brennen in Rachen und Hals kam es erst einige Tage nach Absetzen des Mittels. Das rote Blutbild war in beiden Fällen unbeeinflusst geblieben.

Die Forderung einer stationären Blutzuckereinstellung wird wegen der möglichen Gefahr der Blutschädigung neben MAIER, PRINZ und GUTSCHKER auch von WALDMANN (160) erhoben.

Eine 71 Jahre alte Frau mit einem leichten Altersdiabetes hatte in vier Wo-

chen 25,0 g Invenol erhalten. Trotz Fieberanstiegs, entzündlicher Zeichen der Mund- und Rachenschleimhaut und Schwellung der Kieferwinkeldrüsen war das Präparat von der Hausärztin weitergegeben worden. Beim Eintritt in die Klinik konnte die Patientin kaum noch schlucken. Die Leukocyten fielen von zunächst 1000 auf $600/\text{mm}^3$ bei völliger Agranulocytose ab. Am achten Tag verstarb die Patientin an einer nicht zu behandelnden Pneumonie.

In der Medizinischen Universitätsklinik Rostock sah NEUDECK (111) 1957 eine 59-jährige Patientin, die in einem auswärtigen Krankenhaus über 19 Tage mit dreimal 0,5 g Oranil täglich behandelt worden war. Bei der Aufnahme bot sie ein hochfieberhaftes, schweres Krankheitsbild mit Subikterus. Uvula und Gaumenbögen waren ödematös aufgetrieben, so daß der Zustand der Tonsillen nicht zu beurteilen war. Im Blutbild bestand eine totale Agranulocytose mit nur 300 Leukocyten/ mm^3 . Am zweiten Tag nach Eintritt in die Klinik erlag die Patientin ihrer schweren Krankheit.

Die Sektion ergab neben dem ulcerös-nekrotischen Zerfall der Tonsillen eine Übereinstimmung der klinischen und pathologisch-anatomischen Befunde. Erwähnenswert ist sicherlich die Tatsache, daß es in dem auswärtigen Krankenhaus versäumt worden war, ein Differentialblutbild zu machen, und man sich mit der einfachen Leukocytenzählung begnügt hatte. Hieraus ergibt sich natürlich wiederum die Folgerung, daß eine rechtzeitige Erkennung dieser Erkrankung nur mit Hilfe der Differenzierung des Blutbildes möglich ist, man aber andererseits auch Frühsymptomen wie Reaktionen der Haut oder der Mund- und Rachenschleimhaut gebührende Beachtung schenken muß.

Solche Einzelfälle mit hämatologischen Komplikationen unter der Carbutamid-Medikation waren in England und Amerika sogar der Hauptgrund für die Nichteinführung dieses Mittels. Daß die konsequente Einstellung dieser Länder nicht unberechtigt ist, beweist ein weiterer tödlicher Fall von POSSNER (121).

Eine 46-jährige Diabetikerin mit einem Cushing-Syndrom hatte unregelmäßig und eigenmächtig die Dosis erhöhend in etwa 21 Tagen 20 - 25 g Oranil eingenommen. Bei der Aufnahme imponierten neben einem schlechten Allgemeinzustand flächenhafte, grauschmierige Beläge der Tonsillen und eine schmerzhafte Schwellung der Kieferwinkeldrüsen. Die Körpertemperatur stieg erst allmählich in den nächsten Tagen an. Die Leukocyten fielen von zunächst 1600 (7% Granulocyten) später auf $800/\text{mm}^3$ (4% Granulocyten). Trotz der nunmehr durch Insulinbehandlung erreichten Normoglykämie trat am vierten Tag der Tod durch Herz- und Kreislaufversagen ein. Im Vordergrund der pathologisch-anatomischen Befunde stand die schwere agranulocytotische, ne-

krotisierende Tonsillitis, die sich bis in den Hypopharynx mit Epiglottisbeteiligung fortsetzte.

Über einen tödlichen Fall nach einem anderen oralen Antidiabeticum der Sulfanylharnstoffgruppe, dem Chlorpropamid, wird von KARLIN (76) berichtet. Ein 59-jähriger Diabetiker mit Osteoporose, Hepatomegalie und intermittierenden Ulcera duodeni wurde stationär von Insulin auf zuerst 0,25 g, dann auf 0,5 g Chlorpropamid umgestellt. Nach drei Wochen wurde der Patient mit schwerem Krankheitsgefühl, Fieber, Angina und zeitweiser Desorientiertheit erneut stationär aufgenommen. Bei einem bis auf eine geringgradige Anämie unbeeinflussten roten Blutbild waren die Leukocyten bis auf $2050/\text{mm}^3$ mit subtotaler Agranulocytose (6% Neutrophile, 91% Lymphocyten, 3% Monocyten) abgesunken. In der zweiten Krankheitswoche besserte sich der Zustand vorübergehend (Leukocyten 6000 mit 75% Neutrophilen), jedoch nach weiteren zwei Wochen kam es zu einer Reproduktion des agranulocytotischen Krankheitsbildes mit nachfolgendem Coma und Tod.

Von vielen Autoren wird hinsichtlich der Nebenwirkungen das Tolbutamid, welches sich chemisch nur gering vom Carbutamid unterscheidet, als günstiger beurteilt. Aber auch nach Tolbutamid (Rastinon, Artosin) sind vereinzelt Fälle mit hämatologischen Komplikationen, wie aplastische Anämie von BROD (27), beschrieben worden.

Bei der Vielzahl der oral behandelten Diabetiker sollten diese Fälle zwar nicht überbewertet werden; im Einzelfall ergibt sich aber die Konsequenz erhöhter Aufmerksamkeit gegenüber allen Symptomen einer drohenden Agranulocytose.

Tabelle II

Autor	Jahrg.	Fälle	Medikament
SEIDEL	1950	6	Conteben
POLEMANN	1950	1	Conteben
WINDOLPH und ADAMS	1950	1	Conteben
REISSMANN	1951	6	Supronal
McMILLIN	1951	1	Sulfadiazin
KOCH	1951	4	Conteben
STÜPER	1952	1	Supronal
TRAPIA-SANZ und BELLENGUER-RIPOLLES	1952	1	Conteben
McCLUSKEY	1953	1	Gantrisin
ADAR	1953	1	INH
MOESCHLIN	1954	1	Sulfapyridin
LOISCH	1955	9	Salvarsan
FRENGER, SCHEIFFARTH und SCHRICKER	1955	1	Sulfonamid
WOOLEY und SASLAW	1955	1	Erythrosulfa
MAHRER und MARET	1955	1	Streptomycin und PAS
MAIER	1957	1	Oranil
PRINZ und GUTSCHKER	1957	1	Oranil
WALDMANN	1957	1	Oranil
NEUDECK	1957	1	Oranil
SIMON und ROGERS	1957	1	Novobiocin
BELYAEWA	1957	1	Chloramphenicol
EVANS, FORD und TIBBETS	1958	1	Azulfidin
FRET LAND	1958	1	Atebrin
POSSNER	1959	1	Oranil
RITZ und NORTON	1960	1	Azulfidin
KARLIN	1960	1	Chlorpropamid
KÄHLER	1962	5	Chloramphenicol
HUBER	1964	1	Chloramphenicol

3. Psychopharmaka, Sedativa, Antihistaminica

In der Gruppe der Psychopharmaka kommt den Phenothiazinderivaten zahlenmäßig hinsichtlich der Agranulocytoseentstehung eine größere Bedeutung zu. Auf Grund ihrer pharmakologischen Vielseitigkeit hat eine Reihe von Phenothiazinabkömmlingen vor allem in der psychiatrischen Therapie, des weiteren als potenzierende Substanzen in der Sedativtherapie, bei der Narkose und als Antihistaminica eine weitgehende Verwendung gefunden. Als Wurmmittel wird das reine Phenothiazin wegen seiner hämolysierenden Eigenschaften, auf die auch von KÖTTGEN und KUSCHINSKY (81) hingewiesen wurde, kaum noch angewandt.

Unter den Nebenwirkungen der Phenothiazinderivate, wie beispielsweise Störungen der Magen-Darmtätigkeit oder der orthostatische Kollaps, betonen viele Autoren, insbesondere beim Chlorpromazin, das Auftreten eines Ikterus mit den klinischen Zeichen der intrahepatischen Cholestase. CRADDOCK (35) gibt einen Prozentsatz von 1% an. Etwas seltener werden, nach KUSCHINSKY und LÜLLMANN (87) in 0,5% der Fälle, Agranulocytosen beschrieben.

Wie aus den Untersuchungen von KORST (82) hervorgeht, sind die Agranulocytosen nach den Präparaten aus der Phenothiazinreihe meist in den ersten 15 Wochen der Behandlung zu beobachten. Sie erinnern mit der klassischen Trias plötzliches Fieber, Angina, hochgradige Verminderung der Granulocyten bis zur Agranulocytose an Bilder, wie man sie vom Pyramidon und anderen Arzneimitteln her gewohnt ist. Jedoch sind sie prognostisch wesentlich ungünstiger zu bewerten. Provokationsversuche sind in der Regel erfolglos. Keine Seltenheit sind hier allergische Hautreaktionen mit unterschiedlichen Manifestationen. Erstmals stellten WENDEROTH und LENNARTZ (162) die immunologische Pathogenese der durch Phenothiazinderivate hervorgerufenen Agranulocytosen anlässlich einer eigenen Beobachtung zur Diskussion. Sie berichteten über einen 35-jährigen Patienten, der in die Hamburger Universitäts-Nervenklinik verlegt wurde und zuvor über fünf Wochen insgesamt 13,0 g eines Phenothiazinpräparates unter der Diagnose Schizophrenie erhalten hatte. Neben dem nach der neurologischen Untersuchung in der Hamburger Universitäts-Nervenklinik gesicherten Befund einer floriden Neurolues bestanden bei dem Patienten Fieber, schmierige Beläge an Gaumenbögen und Tonsillen, die teilweise tiefe Ulcerationen bedeckten, und eine Leukopenie von 1000/mm³ Zellen bei völligem Fehlen der Granulocyten. Drei Tage später trat der Tod ein. Die Verfasser schlossen auf Grund des über mehrere Wochen reichenden Zeitraumes der Sensibilisierung, der bei vielen Arzneimittelgranulo-

cytosen festzustellen ist, auch in diesem Fall auf eine Immunreaktion und erwähnen aus dem Schrifttum noch acht Fälle nach Latibon, von denen vier ebenfalls tödlich verliefen.

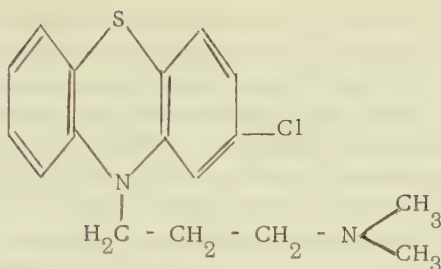
1957 konnte HENNEMANN (60) durch den serologischen Nachweis der Agglutinationsphänomene die immunologische Genese für eine Chlorpromazin-Agranulocytose sicherstellen. Hier war es eine 46-jährige Patientin mit einer Schizophrenie, der innerhalb von 60 Tagen 21,0 g Propaphenin verabfolgt worden waren. Es kam zu einer fieberhaften Angina tonsillaris, daneben zu einer Verminderung der Gesamtleukocytenzahl mit ausgeprägter Agranulocytose. Mittels Objektträgermethode gelang es nun HENNEMANN zu beobachten, wie durch das Patientenserum normale Spenderleukocyten zur Agglutination gebracht wurden. Außerdem glückte es im Tierexperiment, durch Übertragung des Patientensersums auf das Kaninchen, einen Leukocytenabfall herbeizuführen. Diese Versuche gelangen noch am dritten Tag nach Erkrankungsbeginn, nach neun Tagen jedoch nicht mehr.

Von HOFFMANN, HEWLETT und GARCON (64) wurde 1963 ein Fall genannt, bei dem es nach insgesamt 14,0 g Chlorpromazin zu einer Agranulocytose und nachfolgender Colisepsis mit tödlichem Ausgang kam. Ihnen gelang der Nachweis von Leucocytenagglutinaten nur, als der Versuchsanordnung: Patientenserum + Leukocyten eines normalen Spenders außerdem Chlorpromazin zugesetzt wurde.

Durch ihre breite Anwendung in der psychiatrischen Therapie sind die Phenothiazinpräparate wohl am meisten bekannt und erprobt worden. So wird es verständlich, wenn regelmäßig Berichte über Agranulocytosen im Zusammenhang mit der Behandlung psychiatrischer Erkrankungen erscheinen. Im folgenden sollen nun weitere Agranulocytosefälle angeführt werden.

Bei einem Krankengut von über 1000 mit Chlorpromazin wegen psychischer Störungen behandelten Patienten sah GOLDMANN (50) vier Fälle von Agranulocytose.

1. Fall: Eine 60 Jahre alte, weiße Frau mit einer Involutionspsychose wurde zunächst 6 Tage lang mit 150 mg Chlorpromazin täglich behandelt, dann wurde die Tagesdosis auf 300 mg erhöht. Nach insgesamt 53 Behandlungstagen traten bei der Patientin Fieber und eine Stomatitis auf. Im Blutbild fanden sich 2300 weiße Zellen/mm³ mit 96% Lymphocyten und 4% Monocyten. Des weiteren entwickelte sich bei der Patientin eine allergische Dermatitis mit einer Hautnekrose auf dem rechten Handrücken. Im Laufe der Behandlung sank zunächst die Leukocytenzahl weiter ab, um dann plötzlich bis auf 24 000/mm³ anzusteigen. Nach zwei Wochen lag die Zahl der Leukocyten



Chlorpromazin, Megaphen, Propaphenin, Largactil

bei 10 700 mit 68% Neutrophilen, und der Entlassung stand nichts mehr im Wege.

2.Fall: Eine 30-jährige, weiße Frau mit einer Schizophrenie erhielt in steigender Dosierung innerhalb von 44 Tagen insgesamt 12,25 g Chlorpromazin. Am 45. Tage erkrankte die Patientin plötzlich mit hohem Fieber, Angina nebst einer nekrotischen Stelle an der Zungenspitze. Nach zwei Tagen traten die Zeichen einer Pneumonie hinzu. Die Leukocytenzahl betrug zuerst noch 1700/mm³, nach einigen Tagen 500 bei fast völligem Fehlen der Granulocyten. Nach zweiwöchiger Behandlung waren die Leukocyten auf 29 900/mm³ mit 77% Neutrophilen wieder angestiegen. In den darauffolgenden Wochen normalisierte sich das Blutbild wieder vollständig.

3.Fall: Eine 34-jährige, weiße Frau wurde wegen einer Schizophrenie während 43 Tagen mit einer Gesamtdosis von 19,8 g Chlorpromazin behandelt. Danach traten Fieber, eine Angina mit einer Schleimhautnekrose im Bereich des Pharynx und eine Bronchopneumonie auf. Die Leukocyten sanken ab bis auf 120/mm³ mit noch 1% Neutrophilen. Danach stiegen die Leukocyten bis zum 15. Tage der Behandlung auf 18 900/mm³ an.

Nach Gaben von Antibiotica, Corticotropin und im 2. Fall auch von Bluttransfusionen kam es zur Ausheilung, nachdem natürlich das Chlorpromazin sofort abgesetzt worden war.

Der Verfasser betont, daß die drei Fälle mit den Schleimhautveränderungen des Rachens, dem Fehlen der neutrophilen Granulocyten und dem Auftreten typischer Nekrosen das klassische Bild der Agranulocytose boten. Interessant ist auch der zunächst akute Abfall, dann der etwas zögernde Anstieg der Leukocyten und die sich anschließende überschießende ("overshooting") Leukopoese.

Während der Fertigstellung des Manuskriptes wurde dem Verfasser ein 4. Fall bekannt.

Von TASKER (154) wird über das Auftreten einer Agranulocytose bei einer 27-jährigen Patientin gesprochen. Diese Patientin wurde zunächst mit 75 mg und vom 10. Tage an mit 150 mg Chlorpromazin täglich behandelt. Während der Behandlung kam es schon vorübergehend einmal zu Temperaturen, zu Ikterus und Exanthem an den Extremitäten. Am 41. Tage der Chlorpromazintherapie kam es wiederum zu einem Temperaturanstieg. Zu diesem Zeitpunkt hatte die Patientin insgesamt 5,475 g Chlorpromazin erhalten. Es zeigten sich weiterhin pneumonische Erscheinungen. Geschwüre am Gaumen und an der Zunge sowie Durchfälle traten auf. Die Zahl der Leukocyten schwankte zwischen 800 und 1600/mm³ mit nur 5 - 15% Segmentkernigen. Die Patientin kam ad exitum.

ADAMS, CORTI und HOBSON (4) geben 2 Fälle von Agranulocytose nach Behandlung mit Megaphen an. Bei dem einen Fall trat eine Agranulocytose nach einer Gesamtdosis von 12,0 g und bei dem anderen nach einer Gesamtdosis von 14,4 g auf.

Beide Fälle kamen unter der Therapie mit Cortison bzw. Penicillin zur Ausheilung.

Unter mehreren hundert Patienten, die an der Universität Minnesota in den Jahren 1954 und 1955 mit Chlorpromazin behandelt wurden, beobachteten ROTSTEIN, FRICK und SCHIELE (132) nur einen Fall von Agranulocytose. Es handelte sich in diesem Fall um eine 52-jährige, weiße Frau mit depressiven Reaktionen, die ambulant mit 75 - 150 mg Chlorpromazin täglich behandelt wurde, da sie eine stationäre Behandlung ablehnte. Ihr war außerdem geraten worden, sich vom Hausarzt kontrollieren zu lassen, was sie aber unterlassen hatte. So konnten die ersten Anzeichen einer schweren Erkrankung nicht erkannt werden, und die Patientin kam mit dem hochfieberhaften Zustandsbild der Agranulocytose (Leukocyten 550/mm³, davon 100% Lymphocyten) und ulcerierender Angina mit Puls- und Atembeschleunigung sowie ikterischen Skleren zur stationären Aufnahme. In dem zellarmen Sternalmark fanden sich nur 42,2% Normoblasten, 0,2% jugendliche neutrophile Granulocyten, 50% reife Lymphocyten, 4,8% Histiocyten und 2,8% Plasmazellen. Neben anderen positiven Leberproben waren das Gesamtbilirubin mit 2,8 mg% und der Bromthaleintest mit 40% nach 45 min deutlich pathologisch.

Nach der Behandlung mit Antibiotica in hoher Dosierung und dem zwischenzeitlichen Auftreten einer Soormykose der Mundschleimhaut stiegen die Leukocyten mit 79% Neutrophilen auf 23000/mm³ an; 6 Wochen später war das Blutbild wieder völlig normal.

Leukocytenagglutinate konnten nicht nachgewiesen werden, jedoch auf Grund

der Gleichartigkeit des Geschehens mit den durch Pyramidon ausgelösten Agranulocytosen schließen die Verfasser auch in diesem Fall auf einen allergischen Mechanismus.

Es werden außer der bereits beschriebenen Veröffentlichung von TASKER (154) noch fünf weitere Fälle aus der Literatur erwähnt, bei denen es nach Gaben von 1,1 - 10,8 g Chlorpromazin nach einem Zeitraum von 10 Tagen bis 7 Wochen zu einer Agranulocytose kam. Ein weiterer Fall wurde den Autoren während der Drucklegung der Publikation bekannt.

HORBACZEWSKY (67) gibt 2 Fälle mit Agranulocytose nach Behandlung mit Largactil an. In dem ersten Fall kam es bei einem 33-jährigen Mann nach 2 Monaten zu einer hochgradigen Leukopenie mit tödlichem Ausgang trotz intensiver Therapie.

Im anderen Fall erkrankte eine 53-jährige Frau an Agranulocytose, ebenfalls nach 2-monatiger Dauer der Behandlung. Die Frau starb an einer therapieresistenten Septicopyämie.

Bei kombinierter Reserpin-Chlorpromazin-Therapie sahen BARSA und KLINE (7) unter 303 Patienten 2 Fälle von Agranulocytose. Es handelte sich in beiden Fällen um 40-jährige weiße Frauen.

Die eine Patientin erhielt innerhalb von 47 Tagen 141 mg Reserpin und 2 g Chlorpromazin, nachdem sie schon zuvor mit nur geringem Erfolg allein mit Reserpin behandelt worden war.

In dem anderen Fall wurde eine Patientin in 42 Tagen mit 129 mg Reserpin und 2,4 g Chlorpromazin behandelt. In beiden Fällen entwickelte sich eine Agranulocytose mit markanten klinischen Symptomen. Nach Behandlung und Absetzen des Chlorpromazins normalisierte sich bei beiden das weiße Blutbild wieder.

Die Autoren sehen den Vorteil dieser kombinierten Therapie insbesondere darin, daß sie eine geringe Dosierung von Chlorpromazin erlaubt. Sie machen aber in den beiden genannten Fällen das Chlorpromazin für die Entstehung der Agranulocytose verantwortlich, da bekannt ist, daß Chlorpromazin schon in geringer Dosierung eine Agranulocytose auslösen kann.

Chlorpromazin wurde auch von SCHICK und VIRKS (133) wegen psychischer Störungen, Nausea und Erbrechen angewandt. Über 700 Patienten wurden mit diesem Medikament behandelt. Als Nebenwirkung beobachteten sie bei 10 Patienten eine Gelbsucht und in einem Fall eine Agranulocytose.

Eine 62 Jahre alte Hausfrau erhielt wegen einer Psychose viermal täglich 25 mg, dann viermal täglich 50 mg, insgesamt 5,7 g Chlorpromazin. Nach

6 Wochen erkrankte die Patientin plötzlich an einer fieberhaften Angina mit Schwellung der Halslymphknoten. Neben einer Verminderung des Hämoglobins ($6,3 \text{ mg\%}$) und der Erythrocyten ($2,6 \text{ Mill/mm}^3$) zeigte das Blutbild mit $800 \text{ Leukocyten/mm}^3$ ($100\% \text{ Lymphocyten}$) eindeutig eine Agranulocytose. Nach Behandlung mit hohen Dosen Penicillin, Vitamin C und Bluttransfusionen war das Blutbild nach 11 Tagen wieder normal, auch die Erscheinungen von seiten des Pharynx waren zurückgegangen.

Der Verfasser nennen tabellarisch außer einigen hier schon beschriebenen Veröffentlichungen noch 13 Fälle aus der Literatur und stellen fest, daß die Agranulocytose, wenn sie in Verbindung mit einem Ikterus auftrat, in jedem Falle zum Tode führte.

Aus diesem Bericht ist zu ersehen, daß das Auftreten eines Ikterus bei Agranulocytose als durchaus ernste Komplikation zu werten ist. Der Entstehungsmechanismus des Ikterus nach Chlorpromazingaben ist noch weitgehend unbekannt.

Arzneimittelagranulocytosen zeichnen sich dadurch aus, daß sie sowohl bei hoher als auch bei niedriger Dosierung eines bestimmten Medikamentes auftreten können, was ihren immunologischen Charakter nur unterstreicht. So erwähnt BRANDON (26) eine 49-jährige, weiße Diabetikerin, der wegen funktionell bedingter Cephalgien zur Sedierung täglich nur $20 - 100 \text{ mg}$ über 59 Tage, insgesamt etwa $1,9 \text{ g}$ Chlorpromazin verordnet wurden. Danach erkrankte sie akut an einer hochfieberhaften, eitrigen Tonsillitis mit einer Depression der Leukocyten unter $1000/\text{mm}^3$. Durch die sofort einsetzende Behandlung mit Penicillin, Streptomycin und ACTH konnten weitere Erscheinungen abgefangen werden.

Nicht immer wird bei der Agranulocytose durch typische Erscheinungen wie die "Angina agranulocytotica" die Diagnosestellung erleichtert. Gelegentlich kann sich diese Erkrankung auch mit anderen Symptomen ankündigen, wie ein von KORST (22) mitgeteilter Fall beweist. Hier wurde ein 72 Jahre alter Mann, der wegen Schizophrenie in 10 Wochen $7,8 \text{ g}$ Chlorpromazin eingenommen hatte, mit den Zeichen einer Appendicitis stationär aufgenommen. Leukocytenwerte: $900/\text{mm}^3$, davon $2\% \text{ Neutrophile}$. Erst nach der Appendektomie entwickelten sich bei dem Patienten in den darauffolgenden Tagen eine Angina und später noch eine Pneumonie.

Unter der Behandlung mit hohen Dosen von Antibiotica genes der Patient. Leucocytenwerte nach 2 Wochen: $20000/\text{mm}^3$ mit $51\% \text{ Neutrophilen}$. Später konnte sich der Patient sogar einer Prostataoperation unterziehen. Die Verabreichung einer Testdosis von Chlorpromazin zu einem anderen Zeitpunkt blieb ohne signifikante Reaktion.

Der Verlauf der Agranulocytose kann neben der typischen Symptomatik durch das Auftreten zusätzlicher Erscheinungen, wie wir das bereits beim Ikterus (SCHICK und VIRKS) gesehen haben, ungünstig beeinflusst werden. Nicht zuletzt ist dies sicherlich auch von konstitutionellen Faktoren abhängig. SHELTON, KINGSTON und McRAE (141) beobachteten bei einem Fall nach Chlorpromazin eine aplastische Anämie und Agranulocytose.

Eine 35-jährige, zwergwüchsige Patientin mit einer Kyphoskoliose wurde durch Kaiserschnitt von einem lebenden Kind entbunden. Da das Neugeborene sofort in einen Inkubator gebracht werden mußte, konnte es der Mutter nicht gezeigt werden. In dem Glauben, ein totes Kind zur Welt gebracht zu haben, begann die Patientin, sich in Erregungszustände hineinzusteigern. Sie erhielt deshalb auch noch nach der Entlassung in 32 Tagen 8,65 g Chlorpromazin und 0,24 g Perphenazin.

Danach wurde die Patientin im Box Hill und Distrikt Hospital, Melbourne, mit Fieber, Pulsbeschleunigung, einer Stippchenangina und ödematöser Schwellung der Pharynxschleimhaut aufgenommen. Eine Paronychie des rechten Zeigefingers hatte außerdem bereits zu einer Lymphangitis mit Schwellung der axillaren Lymphknoten geführt. Das Blutbild zeigte eine hypochrome, mikrocytäre Anämie und eine Leukocytenzahl von $100/\text{mm}^3$ mit 3% Neutrophilen. Die Sternalpunktion bestätigte den Verdacht auf eine Knochenmark-Aplasie. Die Patientin kam am 4. Tag ad exitum. Autoptisch gesichert wurden eine Thrombose der Pulmonalarterien und Ulcerationen im Bereich des Tracheobronchialsystems und des Verdauungstraktes. Eine genaue Beurteilung der Zellzahlen im Knochenmark war wegen der Autolyse schwierig.

In dem Zeitraum von 1956 - 1960 wurden im Norristown State Hospital, Norristown, Pennsylvania, 1000 Geisteskranke mit Chlorpromazin behandelt. Darunter wurde von CARFAGNO und MAGEE (31) bei 11 Patienten im Alter von 24 - 64 Jahren (9 Frauen, 2 Männer) das Auftreten einer Agranulocytose beobachtet. Die niedrigste Dosis, die eine Agranulocytose zur Folge hatte, betrug 4,3 g Chlorpromazin in 43 Tagen, die höchste 234, gegeben in 591 Tagen. Die maximale Tagesdosis war 1,0 g.

In einem Fall entstand bei einer 33-jährigen Patientin eine Agranulocytose bereits nach 11 Tagen und insgesamt 4,4 g Chlorpromazin. Allerdings hatte die Patientin zuvor über 26 Tage 12,6 g Promazine erhalten.

Das klinische Bild bei diesen Fällen war charakterisiert durch körperliche Schwäche, Fieber und Affektionen der Rachenschleimhaut. Bei zwei Fällen entwickelte sich zusätzlich eine Pneumonie, in einem Fall ein sogenanntes

"akutes Abdomen"; bei zwei anderen bestand ein Ikterus, beide starben. Insgesamt 7 Patienten genasen.

Es ist also ersichtlich, daß Alter und Geschlecht der Patienten sowie die Dosierung oder die Dauer der Behandlung mit zunächst unkompliziertem Verlauf nicht zu mangelnder Wachsamkeit verleiten lassen sollten. Bei Geisteskranken gestaltet sich die rechtzeitige Diagnose der Agranulocytose manchmal schwierig, da diese oftmals Angaben über ihre Beschwerden nicht machen können oder wollen. Die Überprüfung des weißen Blutbildes hat aber nicht immer die gewünschten Erfolge gehabt. Wichtig ist jedoch für die Früherkennung der Arzneimittelagranulocytose, besonders bei der prolongierten Behandlung, neben der ständigen Überwachung der Körpertemperatur die regelmäßige Inspektion des Oropharynx.

Eine dem Chlorpromazin pharmakologisch nahestehende Substanz - sie unterscheidet sich chemisch von diesem nur durch das Fehlen des Chloratoms am Phenothiazingerüst - ist das Promazin (Sparine, Verophen). Häufiger als bisher angenommen wurde, scheint durch dieses Mittel die Leber in Mitleidschaft gezogen zu werden. Diese Tatsache ergibt sich aus einigen Beobachtungen über Promazinagranulocytosen (82, 167, 171), wobei jeweils auf dem Gipfel des Krankheitsprozesses Zeichen der Cholestase erkennbar waren. Bereits 1956 veröffentlichten WOODWARD und SOLOMON (167) einen entsprechenden Fall. Es handelte sich dabei um eine 57-jährige Frau mit schizophrenen Reaktionen, die mit anfänglich 0,1 und später bis zu 1,0 g Promazin pro Tag gesteigert, zu kupieren versucht wurden. Bei im Normbereich gelegenen Ausgangswerten ergab sich anlässlich einer Blutbildkontrolle am 31. Behandlungstage eine allerdings klinisch stumme Leukopenie von 3800 Leukocyten pro mm^3 (60% Neutrophile). Unter ständiger Überwachung der Patientin wurde die Behandlung fortgesetzt, bis am 48. Tage nach Therapiebeginn plötzlich einsetzendes Fieber und Verschlechterung des Allgemeinbefindens zum Absetzen der Promazin-Medikation zwangen. Im Blutbild fand sich jetzt eine Verminderung der Leukocyten auf 575/ mm^3 (90% Lymphocyten) und ein Hämoglobinwert von 9,3 mg%. Die Sternalpunktion ergab ein völliges Sistieren der Granulopoese. Trotz der Behandlung mit Antibiotica, ACTH, Cortison und einer Bluttransfusion nahm die Krankheit einen progredienten Verlauf. Waren es zunächst leichte peritonitische und pneumonische Zeichen, verbunden mit einer Gelbverfärbung der Skleren, traten 3 Tage später entzündliche Veränderungen der Rachenschleimhaut unter weiterem Absinken der Leukocyten und ein zunehmender Ikterus hinzu (Bilirubin: 5,54 mg%). Fünf Tage nach Einsetzen des akuten Ereignisses kam die Patientin unter den Zeichen des Lungenödems ad exitum.

Der Obduktionsbefund brachte eine Übereinstimmung mit der klinischen Diagnose einer Agranulocytose und zeigte an Auffälligkeiten eine fettige Degeneration der Leber und eine akute ulcerierende Colitis.

Angesichts der folgeschweren Blutschädigung nach Promazin bei dieser an sich blutgesunden Patientin weisen WOODWARD und SOLOMON darauf hin, daß eine sorgfältige Überwachung des Blutbildes während der Promazin-Behandlung durchaus am Platze ist.

KORST (82) teilte zwei Fälle von Agranulocytosen nach Promazinbehandlung mit.

Ein 41-jähriger Mann wurde wegen einer Schizophrenie innerhalb von 5 Wochen mit 23,2 g Promazin behandelt. Dann erkrankte der Patient an einer hochfieberhaften Angina mit Schwellung der Lippen und der Zunge. Das Blutbild zeigte eine Leukopenie von $950/\text{mm}^3$ bei völligem Fehlen der Granulocyten. Am 13. Tage der Behandlung, nach vorerst zögerndem Wiederanstieg der Leukocytenzahl, bestand eine reaktive Leukopoese von $35\,000/\text{mm}^3$ (25% Neutrophile). In den darauffolgenden Wochen normalisierte sich das weiße Blutbild wieder.

In dem anderen Fall hatte ein 49-jähriger Mann 10,3 g Promazin in 18 Tagen erhalten. Zwei Jahre zuvor hatte der Patient auf Chlorpromazin mit einer Gelbsucht reagiert. Diesmal stand ein Leukocytensturz bis auf $1300/\text{mm}^3$ mit Agranulocytose im Vordergrund. Auf dem Höhepunkt der Erkrankung entwickelte sich bei dem Patienten wiederum ein Ikterus mit einem Gesamtbilirubin von 11,2 mg%. Im weiteren Verlauf kam es zur Ausbildung eines Pleuraemphysems und eines Abszesses am rechten Unterarm. 4 Wochen später konnte der Patient jedoch geheilt entlassen werden.

Durch JOUGE und WARTENA (74) wurden zwei weitere Fälle von Agranulocytose nach Promazinbehandlung bekannt. Zwei Frauen im Alter von 66 und 80 Jahren nahmen täglich dreimal 100 mg Promazin ein. Daraufhin kam es nach 5 - 6 Wochen zu einer typischen Agranulocytose. In dem einen Fall starb die Patientin, in dem anderen kam es zur Ausheilung.

Im Department of Internal Medicine, University Hospital, Michigan, erprobte ZWEIFLER (171) an 68 Patienten eine kombinierte Therapie mit Promazin und Mebroamat. Und zwar betrugen die Tagesdosen 400 mg Promazin und 1600 mg Mebroamat. Bei 3 Patienten mußte wegen erheblicher Nebenwirkungen diese Therapie unterbrochen werden. Nach fünfwöchiger Behandlung entstanden bei einer 62 Jahre alten Frau eine ulcero-membranöse Pharyngogostomatitis, ein Leukocytensturz auf $900/\text{mm}^3$ mit 100% Lymphocyten und 2 Tage später ein Ikterus mit Lebervergrößerung.

Eine andere 46-jährige Patientin mit einer paranoiden Schizophrenie hatte nach 4-wöchiger kombinierter Promazin-Mebroamat-Behandlung lediglich eine Leukopenie von 2400 mit 35% neutrophilen Granulocyten, eine exsudative Entzündung der rechten Tonsille und eine Gelbverfärbung der Haut und der Skleren (Serumbilirubin: 3,3 mg%). Diese relativ geringen Erscheinungen sind wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß das schädigende Medikament rechtzeitig abgesetzt wurde.

Im dritten Fall war es bei einer 54-jährigen Patientin nach 7 Wochen zu einer Gelbsucht mit Leberschwellung, Fieber, Tachycardie und zu einer rechtsseitigen Tonsillitis mit grau-weißlichen Belägen gekommen. Die Leukocytenzahl war bei völligem Fehlen der Granulocyten bis auf $1150/\text{mm}^3$ abgesunken.

In allen Fällen kam es nach 2 - 4 Wochen zur Ausheilung. Alle drei Patienten hatten außerdem eine leichte Anämie, die sich ebenfalls mit Zunahme der Leukocyten besserte.

Die Verfasser nehmen auf Grund der Ähnlichkeit des Krankheitsverlaufes bei ihren Patienten mit den häufig beschriebenen Fällen von Agranulocytose und Ikterus nach Chlorpromazin- oder Promazinbehandlung an, daß auch diesmal die Promazin-Komponente die schädigende Noxe war.

Ein anderes, piperazinhaltiges Phenothiazinderivat ist das Perphenazin (Decentan, Trilafon), was aus gleichen Indikationen wie das Chlorpromazin angewandt wird, aber bei gleicher Dosierung eine wesentlich stärkere Wirkung hat. Es nimmt deshalb, insbesondere wegen der Nebenwirkungen wie parkinsonähnlichen Erscheinungen, motorischer Unruhe und dyskinetischen Reaktionen, nicht wunder, daß dieses Medikament wesentlich geringer als Chlorpromazin dosiert wird.

Ein offenbar seltener Fall von Agranulocytose nach Perphenazin wurde 1960 aus Dänemark durch KROGH und STUBSGAARD (53) bekannt, wo eine 51 Jahre alte Patientin in einer schizophrenen Phase täglich mit 3×4 mg Trilafon behandelt wurde und nach 60 Tagen das klassische Bild einer Agranulocytose entwickelte.

Granulocytopenien bzw. Agranulocytosen sind fast nach allen gebräuchlichen Präparaten der Chlorpromazin-Gruppe beschrieben worden. Das Mepazin (Pecazin, Pacatal) macht hierin ebenfalls keine Ausnahme. So konnten GORE und BIEZANEK (52) eine 35-jährige Frau beobachten, die während der Behandlung mit Pacatal das typische Bild einer Agranulocytose entwickelte, wobei die Leukocyten bis auf $900/\text{mm}^3$ mit entsprechender Lymphocytose (100%) verringert waren. Unter antibiotischer Abschirmung und Gaben von Pentose-

nucleotid gelangte die Krankheit innerhalb von 9 Tagen zur Ausheilung. Insgesamt waren der Patientin wegen physischer Depressionen nur 5,55 g Pacatal in 45 Tagen verabreicht worden.

Durch das wachsende Interesse an den Mitteln mit psychotroper Wirkung sahen sich DRAKE und HONEY (39) veranlaßt, über zwei weitere Fälle von Agranulocytose nach Mepazin zu berichten. Im ersteren Fall handelte es sich um eine 42-jährige Patientin, bei der die Behandlung mit täglich 200 mg Mepazin nach 2 Monaten zur Ausbildung einer hochgradigen Leukopenie von 130 Zellen/mm³ mit Agranulocytose führte. Bereits neun Tage vorher kündigte sich das Ereignis mit Temperaturerhöhung, einer Infektion am linken Zeigefinger und Zungenschwellung an. Später entwickelte sich dann unter zunehmendem Fieber eine Nekrose am Zungenrand bei gleichzeitiger Anschwellung der submandibularen und cervikalen Lymphknoten.

Während sich in diesem Fall das Bild innerhalb von zwei Wochen wieder normalisierte, verlief bei einer anderen, 60-jährigen Patientin die Krankheit tödlich. Nach ebenfalls zweimonatiger Behandlung mit Mepazin, diesmal täglich 300 mg, erkrankte die Patientin plötzlich mit einer hochfieberhaften Lobärpneumonie, an deren Folgen sie elf Tage später verstarb. Die erst kurz ante finem durchgeführte Blutuntersuchung erbrachte neben einer mäßigen hypochromen Anämie eine Leukocytenzahl von 550/mm³ mit absoluter Agranulocytose. Entzündliche Veränderungen mit der typischen Lokalisation fanden sich allerdings auch bei der Autopsie nicht. Obwohl in diesem Fall gewisse Abweichungen von der üblichen Verlaufsform der Agranulocytose vorhanden sind, läßt sich retrospektiv sagen, daß hier wahrscheinlich eine irreversible Schädigung der Granulopoese, sei es durch eine Erschöpfung des Knochenmarkes oder eine primäre Markhemmung, mit Übergreifen auf die roten Stammzellen vorgelegen hat.

Unter den bisweilen eine Agranulocytose auslösenden Mitteln aus der näheren Verwandtschaft des Chlorpromazins ist noch das Levomepromazin (Nozinan, Neurocil) zu nennen. ABRAHAMSEN (1) führt neben fünf Fällen von Agranulocytose bzw. ausgeprägter Granulocytopenie aus der Literatur noch einen eigenen Fall an. Es betraf eine 31-jährige Patientin, die in 67 Tagen die Gesamtdosis von 67,0 g Nozinan erhalten hatte. Bereits am 62. Behandlungstag hatte sich eine fieberhafte Angina ausgebildet, jedoch wurde das Präparat erst abgesetzt, als es fünf Tage später zu einem Leukocytenabfall auf 2900/mm³ mit nur noch 9% Granulocyten kam. Der Tiefstwert wurde erst nach 10 Tagen erreicht, dann setzte der Wiederanstieg im Laufe von weiteren 10 Tagen ein. Erst nach siebenwöchiger Krankenhausbehandlung

konnte die Patientin geheilt entlassen werden. Dieser Fall bietet insofern eine Besonderheit, als das Initialstadium durchaus dem Typ der medikament-allergischen Agranulocytose entspricht, während die schwerfällige Remission eher eine toxische Knochenmarksschädigung vermuten läßt. Möglicherweise lag hier ein kombinierter Vorgang vor, so wie es gelegentlich bei den Sulfonamiden oder vom Salvarsan angenommen wird.

Die Pharmakotherapie psychischer Erkrankungen wurde in jüngerer Zeit ständig durch neue Präparate bereichert. Zu nennen ist ebenfalls das zur Gruppe der Thymolepticy gehörende Imipramin (Tofranil). Die hier im Vordergrund stehenden Nebenwirkungen erinnern weitgehend an die des Atropins, so z.B. Trockenheit im Munde, Akkomodationsstörungen oder Störungen der Magen-Darm-Funktion.

Wenig bekannt geworden sind bisher Schädigungen des weißen Blutbildes. Neuere Veröffentlichungen belegen jedoch, daß auch im Rahmen der Imipramin-Therapie bisweilen mit dem Auftreten einer Agranulocytose gerechnet werden muß. BIRD (18) war einer der ersten, die auf diesen Nebeneffekt des Imipramins hinwiesen. Sein Hinweis stützte sich auf den Fall einer 44-jährigen Frau, die während der Behandlung mit Tofranil unter dem akuten Krankheitsbild der Agranulocytose erkrankte. Jene Frau gehörte zu einer Gruppe von Patienten, an denen die Wirksamkeit von Imipramin im doppelten Blindversuch getestet wurde. Zunächst hatte die Patientin Placebo und anschließend kontinuierlich 200 mg Tofranil pro Tag erhalten. Am 26. Tage zwangen plötzliches Fieber, schweres Krankheitsgefühl und eine Entzündung am linken Kleinfinger, die Verabreichung von Tofranil abzubrechen. 14 Stunden später bei der Krankenhausaufnahme bestätigte sich die Diagnose einer Agranulocytose bei einer Leukopenie von 1150 Zellen/mm^3 (100% Leukocyten). Im Knochenmarksausstrich fand sich ebenfalls eine Depression der granulocytären Reihe. Mehrere wunde Stellen an den Fingern mit zentralen Nekrosen hatten sich hinzugesellt. Erscheinungen von seiten des Rachens bestanden nicht. Sank in den folgenden Tagen die Leukocytenzahl bis auf 550 weiter ab, erfolgte der Wiederanstieg der weißen Zellen neben der Zunahme der Granulocyten vom fünften Krankenhaustage ab. In der dritten Woche konnte die Patientin geheilt entlassen werden.

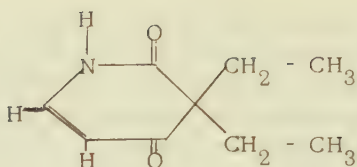
Während im Falle BIRDS die Heilung innerhalb weniger Tage komplikationslos einsetzte, berichtete GOODMAN (51) über eine Agranulocytose nach Tofranil, deren tödlicher Verlauf trotz intensiver therapeutischer Bemühungen nicht aufzuhalten war. Es betraf eine 69 Jahre alte Patientin, die in einer depressiven Phase über sieben Wochen mit täglich nur 25 mg Tofranil behandelt worden

war. Bei Krankenhauseintritt betrug die Zahl der weißen Blutkörperchen noch $2500/\text{mm}^3$, fiel jedoch in den nächsten Tagen bis auf $900/\text{mm}^3$ (100% Lymphocyten). Bei der Untersuchung des Sternalpunktates ließen sich praktisch keine reifen weißen Zellelemente mehr nachweisen, allerdings auch keine pathologischen. Therapieversuche mit Antibiotica, Bluttransfusionen und Cortison blieben erfolglos.

Die Tofranil-Agranulocytosen unterscheiden sich in Verlauf und Prognose nicht von denen, die durch Phenothiazinpräparate verursacht werden. Sie setzen hochakut und unberechenbar ein, wobei nur jeweils einzelne Menschen davon betroffen werden. Eine direkte Beziehung zur verabreichten Dosis besteht ebenfalls nicht. Und selbst bei ausgeprägtester Verminderung der weißen Zellen kommt es, soweit das Knochenmark noch leistungsfähig genug ist, in kurzer Zeit zur Remission. In ihrer Untersuchung über Arzneimittlagranulocytosen berichten v.OLDERSHAUSEN und WIECK (113) tabellarisch über den Fall einer 72 Jahre alten Patientin, die nach Behandlung mit Tofranil mit nur noch 200 Leukocyten pro mm^3 , davon 1% Granulocyten, zur Beobachtung gelangte und trotz des durch eine Pneumonie komplizierten Verlaufes zur Ausheilung kam.

Nach Einführung gewisser psychotrop wirksamer Substanzen, als Beispiel seien die aus der Phenothiazinreihe genannt, bedurfte es nur eines verhältnismäßig kurzen Zeitraumes, bis die Ärzteschaft durch entsprechende Veröffentlichungen auf die gelegentlich eine Agranulocytose verursachende Nebenwirkung dieser Pharmaka hingewiesen wurde. Etwas anders verhält es sich mit den Schlafmitteln, die schon von jeher mit unterschiedlicher chemischer Herkunft und mehr oder minder ausgeprägter Wirksamkeit zum therapeutischen Repertoire gehören. In großem Umfang wurden und werden beispielsweise Piperidin- und Barbitursäurederivate angewandt. Doch nur ganz vereinzelt erschienen Mitteilungen über Schädigungen des weißen Blutbildes.

1950 waren es COVNER und HALPERN (34), die eine Beobachtung über Agranulocytose nach Presidon vorlegten, obwohl dieses Mittel zuvor millionenfach eingenommen und komplikationslos vertragen worden war. In ihrem Fall war eine 64-jährige Frau bei einer langen Vorgeschichte wegen nervöser Beschwerden und Angstzuständen mit verschiedensten Medikamenten behandelt worden. Zuletzt wurde ihr in fünf Tagen die Totaldosis von nur 1,8 g Presidon (9 Tabletten) verabreicht. Fünf Tage darauf entwickelte sich bei der Patientin ein akutes Krankheitsbild mit zunehmendem Fieber, ulcerierender Angina und entzündlichen Erscheinungen im Bereich des Rectums. Die Blut-



Pyrithyldion, Persedon, Presidon

bilduntersuchung erbrachte eine isolierte Agranulocytose bei einer Gesamt-leukocytenzahl von 1600/mm³ mit relativer Lymphocytose (100%). Die Schwere der Erkrankung wurde offenbar, als sich auch in den folgenden Tagen keine Zeichen einer sich anbahnenden Remission erkennen ließen. Im Sternalmark fand sich eine ausgeprägte Hypoplasie; lediglich Megakaryocyten waren in normaler Zahl vorhanden. Die Schleimhautveränderungen des Rectums gingen in Nekrosen über und dehnten sich bis in die Vaginalschleimhaut aus. Insgesamt 19 Tage nach der letzten Einnahme des Medikamentes erlag die Patientin dem schweren Krankheitsbild, obwohl kurz zuvor ein leichter Wiederanstieg der Leukocyten zu verzeichnen war. Zur Frage, warum in diesem Fall das akute Ereignis erst Tage nach dem Absetzen des Medikamentes auftrat, geben die Verfasser an, daß solche zeitlichen Differenzen selbst bei Pyramidon-agranulocytosen mitunter bis zu achtzehn Tagen zu beobachten seien.

Kam es im letzteren Fall bereits nach einer Gesamtdosis von 1,8 g Persedon zur Ausbildung einer Agranulocytose, so setzt doch in der Mehrzahl der Fälle die Depression der Leukocyten gewöhnlich erst nach Einnahme größerer Mengen Persedon ein. Dies war für SEITZ, TRIER und JÜRGENS (140) der Anlaß, anhand von sieben in Deutschland bekannt gewordenen Persedon-Agranulocytosen zu untersuchen, inwieweit das persedonbedingte Agranulocytosegeschehen auf einen allergischen Vorgang oder auf eine toxische Schädigung des weißen Blutbildes zurückzuführen ist. In den von ihnen angeführten Fällen handelte es sich um Frauen im Alter von 43 bis 70 Jahren, die bis zum Erstauftreten der Symptomatik zum großen Teil über Monate 17 - 1300 Tabletten (zu je 0,2 g) Persedon genommen hatten.

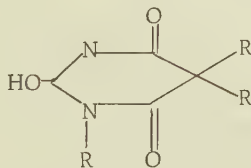
Für einen immunologischen Vorgang sprechend sehen die Verfasser den deutlich spezifischen Befall des weißen Blutbildes nach Persedon an. Lediglich bei einer Patientin war die Krankheit von den Zeichen der aplastischen Anämie begleitet. Jedoch besteht beim Persedon eine auffällige Beziehung der verabreichten Quantität zum Auftreten der Agranulocytose. Anders als bei

Patienten mit einer latenten Pyramidonüberempfindlichkeit, wo bereits durch kleinste Gaben von Pyramidon ein rascher leukopenischer Effekt erzielt wird, zeigten die Belastungsversuche mit Persedon erst nach höheren Dosen, gegeben über mehrere Tage, positive Resultate. Diese Tatsache weist mehr auf eine kumulativ-toxische Wirkung des Persedons hin. SEITZ und Mitverfasser vermuten auf Grund ihrer Untersuchungen, daß die Persedon-Agranulocytose außer einer toxischen Beeinflussung des Knochenmarks auf einer durch größere Dosen ausgelösten immunbiologischen Reaktion beruht. Sie verweisen auf die Vielzahl der Menschen, die über Jahre Persedon ohne erkennbaren Schaden einnahmen und vermuten, daß in den seltenen Fällen, in denen die wiederholte Verabreichung des Persedons zur Agranulocytose führte, eine Neigung zur Organempfindlichkeit vorbestehen muß.

Aufschlußreich waren Belastungsproben mit anderen Schlafmitteln aus der Piperidinreihe (Sedulon, Noludar), die sich nur durch geringe Veränderungen am Persedonmolekül von diesem unterscheiden. Es ergab sich, daß das Auftreten der Persedon-Agranulocytose ausschließlich an die chemische Struktur des Persedons gebunden war. Für die Praxis ist diese Tatsache insofern von Bedeutung, als dadurch die Möglichkeit besteht, persedonempfindliche Patienten mit anderen Schlafmitteln weiter zu behandeln, ohne die Gefahr der Agranulocytose heraufzubeschwören. Daneben darf die auf das reine Persedon beschränkte Spezifität des Agranulocytoseprozesses als ein weiterer Hinweis für einen allergischen Entstehungsmechanismus gelten.

Schädigungen des weißen Blutbildes durch die Barbiturat-Therapie sind, verglichen mit der großen Breite des Konsums, ebenfalls äußerst selten. Barbiturate sind in einer Vielzahl pyramidonsubstituierter Mischpräparate enthalten, wobei sicherlich in vielen Fällen der Agranulocytose-Effekt zu Lasten des Pyramidons geht.

In der bereits zitierten Veröffentlichung von v.OLDERSHAUSEN und WIECK (113) werden unter 28 Agranulocytosen zwei Fälle nach Barbiturateinnahme erwähnt. Es betraf Frauen im Alter von 39 und 62 Jahren, die nach Gebrauch



Barbituratkern

von Phenazetin und Barbiturat bzw. Neodorm mit einem Leukocytenabfall reagierten. Während bei der ersten Patientin eine Leukopenie von $1000/\text{mm}^3$ mit noch 20% granulierten Zellen verzeichnet wurde, ergab die Untersuchung des Blutes bei der anderen Patientin eine völlige Agranulocytose mit einer Gesamtleukocytenzahl von $400/\text{mm}^3$. Als diese Patientin drei Jahre später ein anderes Barbiturat einnahm, löste dies einen erneuten Agranulocytose-Schub aus.

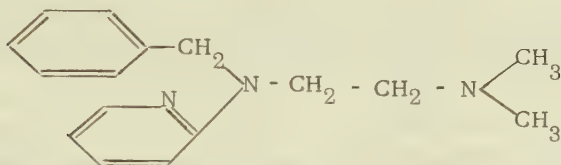
Über eine gewisse Häufung von Agranulocytosefällen nach Gebrauch von Diäthylthiobarbitursäure (Sedothyron) wird von BUSCH (29) berichtet. Es gelangten neun weibliche Patienten im Alter von 24 - 67 Jahren, die alle mindestens 60 und mehr Tabletten Sedothyron eingenommen hatten, zur Beobachtung. Das Krankheitsbild war gekennzeichnet durch akut einsetzendes hohes Fieber, teilweise mit Schüttelfrösten einhergehend, agranulocytotische Veränderungen der Mundschleimhaut und in fast allen Fällen durch das völlige Verschwinden der Granulocyten aus dem leukopenischen Blutbild. In drei Fällen konnte das Sedothyron als Ursache nicht sicher eruiert werden, da neben diesem Präparat noch andere Medikamente verabreicht wurden. Zwei Patientinnen, die beide über 100 Tabletten vereinnahmt hatten, verstarben. Alle anderen genasen innerhalb von zwei bis drei Wochen.

Ähnliche Erfahrungen mit den Substanzen aus dem Sedothyronkomplex machte NEUBAUER (110). Schriftumsberichte und eigene Agranulocytosefälle, einschließlich der von BUSCH vorgeschriebenen insgesamt 22, gaben ihm Veranlassung, 678 Ärzte, von denen 463 Diäthylthiobarbitursäure enthaltende Mittel anwandten, über die Nebenwirkungen dieses Medikamentes zu befragen. Die Umfrage ergab hinsichtlich der Beeinflussung der weißen Zellzahl Leukopenien in 1/100 und Agranulocytosen in 1,14/100 der Fälle.

Nach der Analyse der vorliegenden Kasuistik vertritt NEUBAUER die Ansicht, daß die Thiobarbitursäure-Agranulocytosen in zwei pathogenetisch unterschiedliche Gruppen zu differenzieren sind. In der ersten Gruppe führt er die Entstehung dieser Agranulocytosen mit ihrer akut einsetzenden Symptomatik, oft erst im Anschluß an die erneute Verabreichung des Medikamentes nach längeren Behandlungspausen, auf einen allergischen Mechanismus zurück. In einem Fall gelang sogar die Provokation des Agranulocytose-Syndroms mit der geringen Dosis von 0,025 g Sedothyron. Für die zweite Gruppe der Fälle wird als Ursache des Granulocytenchwundes eine toxische Knochenmarksschädigung postuliert. Die Patienten dieser Gruppe hatten Thiobarbiturate hochdosiert über längere Zeiträume hinweg eingenommen. Die Depression der Leukocyten vollzog sich langsam und schleichend. Hier fanden sich auch die tödlich ver-

laufenen Fälle. Während die Markbilder in der ersten Gruppe im Sinne einer Reifungshemmung der Granulopoese zu deuten waren, zeigten diese in der zweiten bei den Todesfällen postmortal den Zustand des leeren Markes, den NEUBAUER als Substrat der myelotoxischen Thiobarbitursäure-Wirkung auf-
faßt.

Bei den Antihistaminica, unter denen auch Phenothiazinderivate (Atosil, Latibon, Diparcol) Anwendung finden, überrascht es, daß auch noch andere als antiallergisch wirksam bekannte Mittel wie Pyribenzamin, Antistin und Sandosten eine Agranulocytose auslösen können. Nach Antergan wurde bereits 1945 von CLEMENT und GODLEWSKI (32) ein Fall beschrieben. Ähnliche Beobachtungen nach Pyribenzamin folgten 1947 von BLANTON und OWENS (19) und 1949 von CAHAN, MEILMANN und JACOBSON (30).



Pyribenzamin, Tripelenamin

Über einen weiteren Fall von Agranulocytose nach Pyribenzamin wurde von MARTLAND und GUCK (95) berichtet. Eine 60-jährige, pensionierte Krankenschwester hatte seit einigen Jahren regelmäßig im Spätsommer oder Herbst unter einer allergischen Ophthalmorhinitis zu leiden. Desensibilisierungsversuche hatten keinen Erfolg. Auf den Rat eines Bekannten hin versuchte sie es mit Pyribenzamin, 3 x 50 mg per os. Schon nach den ersten Dosen fühlte sie sich krank, bekam Leibschmerzen und eine leichte Diarrhoe. Nach weiteren 2 Wochen gesellten sich Inappetenz und Schmerzen in der Lumbosacralgegend hinzu. Sie führte diese Beschwerden jedoch auf das Baden im Meer zurück und nahm das Medikament weiter ein, zumal die allergischen Erscheinungen fast vollständig zurückgegangen waren. Nach 5 Wochen und insgesamt 4,25 g Pyribenzamin wurde sie mit Fieber (39,5°), Tachycardie und Hypertonie vom Hausarzt ins Krankenhaus eingewiesen. Nasen- und Rachenschleimhaut waren lediglich leicht injiziert. Am 2. Hospitaltag waren die Leukocyten auf 1300/mm³ mit 8% Neutrophilen abgesunken. Nach Behandlung mit Penicillin, Aureomycin, Vitamin C und B₁₂, Leberextrakten, Folsäure und Blut-

transfusionen war das weiße Blutbild am 15. Tag wieder normal. Im roten Blutbild waren keine Veränderungen zu verzeichnen gewesen. Am 17. Hospitaltag wurde der Patientin eine Testdosis von 50 mg Pyribenzamin verabreicht. Die Patientin reproduzierte ihre Beschwerden wie Temperaturanstieg, Krankheitsgefühl und Lumbosacralschmerzen. Um zu sehen, ob auch die Leukocytenzahl beeinflußt werden kann, wurde die Testdosis am 15. Tag von 3×50 mg Pyribenzamin erhöht. Danach verstärkten sich die Beschwerden, auch Durchfälle traten wieder auf, die Leukocytenzahl verringerte sich von 8350 auf $5250/\text{mm}^3$, jedoch ohne Verminderung der Neutrophilen. Von weiteren Testdosen mußte wegen der starken subjektiven Beschwerden der Patientin Abstand genommen werden.

Die Autoren fordern bei prolongierter Behandlung mit Antihistaminica vorsorgliche Blutbildkontrollen. Trotz der sicherlich bei der Durchführung dieser Forderung in der Praxis im Hinblick auf den ständig steigenden Arzneimittelkonsum sich ergebenden Schwierigkeiten erscheint diese Forderung gar nicht so abwegig. Gerade deshalb, weil der Markt auch mit Mitteln überschwemmt wird, denen oftmals eine langjährige klinische Erprobung fehlt.

Im folgenden Falle wird von HILKER (62) eine 39-jährige Krankenschwester erwähnt, die wegen einer hartnäckigen Urticaria ärztlichen Rat suchte. Jeweils beim Auftreten der ersten Erscheinungen wurde sie mit täglich 3×50 mg Pyribenzamin behandelt. Nach 7 Wochen dieser intermittierenden Therapie begann sie, sich in zunehmendem Maße krank zu fühlen. Temperaturerhöhung oder Schleimhautveränderungen wurden nicht beobachtet. Nur im Blutbild offenbarte sich eine fast totale Granulocytopenie (6% Neutrophile bei einer Leukocytenzahl von $1700/\text{mm}^3$). Nach Absetzen des Präparates und prophylaktischer Penicillintherapie erholte sich die Patientin nach 2 Wochen vollständig.

Auch in diesem Fall einer isolierten Agranulocytose konnte die Diagnose nur durch die Blutuntersuchung gesichert werden, wodurch der Forderung von MARTLAND und GUCK gewissermaßen Nachdruck verliehen wird, obwohl der Wert vorsorglicher Blutbildkontrollen durchaus umstritten ist, und diese auch von SCHULTEN (126) nur für wenige Medikamente empfohlen werden.

Der nicht selten relativ milde Verlauf der Agranulocytose nach Antihistaminica erschwert manchmal die Diagnosestellung. So wird von DRAKE (40) ein 81 Jahre alter Rentner erwähnt, bei dem eine Psoriasis "so lange er denken konnte", bestand. Daneben hatte er eine erschwerte Nasenatmung durch eine Hypertrophie der Nasenschleimhaut und Nasenpolypen mit gelblichem Ausfluß aus Nase und hinterem Pharynx. Eine lokale Revision hatte er immer strikt

abgelehnt, und so wurde er ausschließlich symptomatisch behandelt. Zuletzt bekam er täglich 3 x 50 mg Diatrin, ein dem Pyribenzamin homologes Präparat, mit gutem Erfolg. Die Nasenatmung wurde frei. Nach 7 Wochen wurde er mit Fieber, schwerem Krankheitsgefühl, Tachycardie unter der Diagnose Influenza stationär aufgenommen und behandelt. Nach 3 Tagen erst wurde durch das signifikante Absinken der Leukocyten auf $1000/\text{mm}^3$ bei völliger Agranulocytose die eigentliche Ursache der Krankheit erkannt. Nach 14-tägiger Behandlung und sofortigem Absetzen des Medikamentes hatte sich der Patient wieder erholt.

Selbst durch Behandlung mit Antistin (Antazolin) kann eine Agranulocytose ausgelöst werden, wie eine Beobachtung von FREY und NEIDHARDT (48) beweist.

Eine 49 Jahre alte Ärztin hatte wegen einer Urticaria etwa einen Monat lang täglich 2-3 Antistin-Tabletten eingenommen. Außerdem hatte sie zweimal eine pyribenzaminhaltige Salbe verwendet. Sie erkrankte zunächst mit Schmerzen in der Unterkiefergegend und dem Gefühl einer "Erkältung" und 3 Tage danach mit Fieber, Schüttelfrösten, Stomatitis und urticariellen Hautveränderungen im Gesicht und an den Extremitäten. Die Leukocytenzahl betrug $1000/\text{mm}^3$ mit 1% Segmentkernigen und 99% Lymphocyten, tags darauf $200/\text{mm}^3$ bei 100% Lymphocyten. Die Hautveränderungen gingen über in mehrere trockene Nekrosen, und zwar bildete sich interessanterweise an der Stelle die größte Hautnekrose, die vorher mit der Pyribenzaminhydrochloridsalbe behandelt worden war. Die Therapie mit Penicillin, Bluttransfusionen, Nucleotrat, Vitamingaben und Röntgenreizbestrahlung konnte zunächst eine fortschreitende Verschlechterung des Krankheitsbildes nicht aufhalten. Erst in zeitlichem Zusammenhang mit drei intrasternalen Direktübertragungen von je 5 ccm vitalen Sternalmarkes eines gruppengleichen Spenders wurde eine Besserung mit Übergang in Ausheilung in der zweiten Krankheitswoche verzeichnet.

Eine einige Wochen später mit einer Anistinsalbe durchgeführte Hautläppchenprobe fiel positiv aus.

In Verbindung mit der Tatsache, daß die Patientin in den Wochen vor dem Krankheitsereignis kein anderes Medikament außer Antistin eingenommen hatte und danach das typische Bild der Arzneimittelaгранulocytose bot, muß das Antistin als von ursächlicher Bedeutung für die Entstehung dieser Erkrankung angesehen werden. Zur Therapie mit der Übertragung vitalen Knochenmarkes sei noch zu sagen, daß diese sich in der Behandlung der Agranulocytose nicht durchgesetzt hat, obwohl sie bei diesem schweren Krankheitsbild geradezu

bestechend erscheint. Es wurde auf diese Weise versucht, einen Reiz auf die Blutbildungsstätten auszuüben. Der Wert dieser Behandlung ist aber in keiner Weise bewiesen, und es sei in diesem Zusammenhang auf die vielen Fälle von schwerer Agranulocytose hingewiesen, bei denen die Heilung nach Beherrschung des bakteriellen Geschehens in der 2. Krankheitswoche spontan einsetzte. Die alleinige Voraussetzung dafür ist aber ein regenerationsfähiges Knochenmark.

Einige weitere Fälle von Agranulocytose nach einem anderen Antihistaminicum seien im folgenden erwähnt. ADAMS und PERRY (4) veröffentlichten 3 Fälle, bei denen es nach Behandlung mit Sandosten zu einer Agranulocytose kam.

1. Fall: Eine 61-jährige Frau erhielt wegen einer seit 3 1/2 Monaten intermittierend auftretenden schweren Urticaria, nachdem verschiedene andere Präparate erfolglos angewandt worden waren, zehn Wochen lang teilweise mit 2-3-tägigen Intervallen Sandosten. Die Dosis betrug zunächst 150 mg, zuletzt nur noch 75 mg täglich. Bei der Aufnahme ins Krankenhaus fanden sich bei der Patientin Ulcerationen im Bereich der Mund- und Rachenschleimhaut und Temperaturen um 39 Grad. Die Leukocytenzahl lag bei 550 pro ccm, davon waren fast alle Lymphocyten. Nach Absetzen des Medikamentes und intensiver Behandlung stieg die Zahl der Leukocyten auf 2000 an, fiel aber kurze Zeit später plötzlich wieder auf 450 ab. Am 6. Tage nach Krankenhausaufnahme kam die Patientin ad exitum.

Bei der Autopsie imponierten vor allem neben den oben beschriebenen Veränderungen zahlreiche Nekrosen im Gastroduodenaltrakt.

2. Fall: Ein 59 Jahre alter Diabetiker kam mit Fieber und hochgradiger Stomatitis, Angina und Laryngitis zur Aufnahme. Das weiße Blutbild zeigte fast nur Lymphocyten bei einer Leukocytenzahl von 700/mm³. Der Patient war wegen eines hartnäckigen Pruritus 10 Wochen lang mit täglich 150 mg Sandosten behandelt worden. Am 5. Tage nach der Klinikaufnahme trat der Tod ein. Auch hier ergab die Obduktion ein ähnliches Bild wie beim vorigen Fall.

3. Fall: Bei einem 61-jährigen Mann, der über 2 1/2 Monate mit täglich 150 mg Sandosten wegen einer Dermatitis und eines chronischen Pruritus behandelt wurde, beobachteten die Verfasser neben den typischen Symptomen und einer Diarrhoe die Verminderung der Leukocytenzahl zuerst auf 1350/mm³ und dann auf 950 bei völligem Fehlen der granulocytären Elemente. Am 6. Tage der Behandlung trat bei dem Patienten eine Halbseitenlähmung, wahrscheinlich auf Grund einer Gehirnthrombose, auf. Das weiße Blutbild erholte sich langsam. Am 10. Tage waren die Leukocyten überschießend auf 11 750/mm³ angestiegen. Nach 2 Wochen hatte sich das Blutbild wieder normalisiert. Während der Fertigstellung des Manuskriptes dieser Veröffentlichung war auch

eine weitgehende Besserung der Hemiplegie zu verzeichnen gewesen.

Wie wir also sehen konnten, sind die Verlaufsformen der Agranulocytose auch nach Antihistaminica mehr oder weniger schwer. Im letzten Fall wurde der Verlauf durch eine Gehirnthrombose kompliziert. Thromboembolien als typische Komplikationen der abklingenden, in Regeneration befindlichen Agranulocytose wurden 1963 von WICK (164) untersucht und scheinen demzufolge gar nicht so selten zu sein. Als Ursache dieses komplexen Geschehens kommen neben schwer erfaßbaren humoralen Einflüssen mehrere Teilfaktoren in Betracht. Einen solchen Faktor stellt der oft analog der leukämoiden, überschießenden Leukopoese in der Regenerationsphase der Agranulocytose beobachtete Thrombocytenanstieg dar. Sicherlich nicht zuletzt deshalb, weil ja die Therapie in diesen Fällen auf eine Stimulierung der Hämatopoese im Knochenmark ausgerichtet ist. Weiterhin besteht durchaus die Möglichkeit, daß durch die bei der Agranulocytose fast obligatorische Therapie mit ACTH- und Corticosteroidpräparaten die Thromboseneigung gefördert wird. So gibt STÖTTER (150) eine Hyperkoagulabilität des Blutes unter Corticosteroiden an, und nach Statistiken von HENI (59) sind Thrombophlebitiden nach Cortisonbehandlung mindestens so häufig wie Ulcerationen der Magenschleimhaut. Auch übermäßige Bluttransfusionen bei der Behandlung der Agranulocytose mit nachfolgender Polyglobulie und Viskositätserhöhung des strömenden Blutes können möglicherweise einer Thrombose Vorschub leisten. Bei Fällen mit signifikantem Hämoglobinanstieg nach Bluttransfusionen wurden deshalb von WICK (164) sogar Aderlässe vorgenommen. Die Therapie der Agranulocytose sollte also gerade bei Patienten mit konstitutioneller Thromboseneigung gut ausgewogen sein.

Im Vergleich mit Agranulocytosen nach anderen Arzneimitteln sind Schleimhautveränderungen im Gastrointestinaltrakt, teilweise auch autoptisch gesichert, bei den Antihistaminica-Agranulocytosen häufiger. Deshalb muß neben anderen Anzeichen bei antiallergischer Therapie dem initialen Symptom der Diarrhoe eine gewisse Beachtung geschenkt werden. Daß dieses Symptom aber nicht obligat ist, zeigen zwei andere Fälle von LIND und ÖMAN (88).

Eine 64 Jahre alte Frau, die bereits 2 Jahre zuvor wegen eines Ekzems komplikationslos mit Sandosten und anderen Antihistaminica behandelt worden war, erhielt erneut Sandosten zunächst dreimal täglich 25 mg und nach einer Woche täglich dreimal 50 mg. Nach 4 Wochen wurde die Patientin in einem schlechten Allgemeinzustand und einer seit mehreren Tagen bestehenden Halsinfektion stationär aufgenommen. Mund- und Rachenschleimhaut waren gerötet und mit gelbbraunen Belägen behaftet. Neben hohem Fieber bestan-

den die Zeichen einer Pneumonie und einer Hyperglykämie. Die Zahl der Leukocyten betrug $280/\text{mm}^3$ (87,5% Lymphocyten, 12,5% Monocyten). Die Sternalpunktion bestätigte das Vorliegen einer Agranulocytose. Das rote Blutbild war im wesentlichen normal. Trotz intensiver Therapie kam die Patientin zwei Tage später ad exitum. Die Sektion erbrachte eine akute Oesophagitis, eine Lobärpneumonie und ein Lungenödem.

Ein gemäßigteres Bild bot eine 45-jährige Patientin, die bereits im Vorjahr auf ein anderes Antihistaminicum mit einer Leukopenie reagiert hatte. Wegen einer Acne rosacea wurde sie jetzt zwei Monate lang täglich mit 75 mg Sandosten behandelt. Danach erkrankte sie mit Kopfschmerzen, Fieber, Stomatitis und einer schmerzhaften Adenitis in der linken Submandibularloge. Bei normalem rotem Blutbild waren die Leukocyten auf $2500/\text{mm}^3$ abgesunken (73,5% Lymphocyten, 12,5% Monocyten, der Rest bestand aus jugendlichen Granulocyten). Nach dem Absetzen des Medikamentes gingen die entzündlichen Erscheinungen rasch wieder zurück, und in der 2. Krankheitswoche normalisierte sich auch das Blutbild. Die spätere Applikation eines anderen Antihistaminicums mit mehrwöchiger Behandlungsdauer blieb ohne hämatologische Komplikationen.

So selten und verwunderlich das Auftreten der Agranulocytose nach antiallergischer Therapie auch ist, so wenig darf es diagnostisch vergessen werden. Es kann eben auch nach Antihistaminica zu einer Sensibilisierung kommen. In diesem Zusammenhang sei auf die von KARRENBURG und FRENKEN (77) beobachtete und paradox anmutende Reaktion einer Allergikerin hingewiesen, bei der durch Antistin ein schwerer Asthmaanfall und die Verschlechterung eines Ekzems provoziert wurden.

Tabelle III

Autor	Jahrg.	Fälle	Medikament
MARTLAND und GUCK	1950	1	Pyribenzamin
HILKER	1950	1	Pyribenzamin
DRAKE	1950	1	Diatrin
COVNER und HALPERN	1950	1	Persedon
FREY und NEIDHARDT	1951	1	Antistin
WENDEROTH und LENNARTZ	1955	9	Phenothiazinpräparat, Latibon
GOLDMANN	1955	3	Chlorpromazin
TASKER	1955	1	Chlorpromazin
ROTSTEIN, SCHICK und FRIELE	1955	7	Chlorpromazin
WOODWARD und SOLOMON	1956	1	Promazin
ADAMS, CORTI und HOBSON	1956	2	Chlorpromazin
HORBACZEWSKI	1956	2	Chlorpromazin
BARSA und KLINE	1956	2	Chlorpromazin und Reserpin
SCHICK und VIRKS	1956	22	Chlorpromazin
GORE und BIEZANEK	1956	1	Mepazin
DRAKE und HONEY	1957	2	Mepazin
HENNEMANN	1957	1	Chlorpromazin
BRANDON	1957	1	Chlorpromazin
SEITZ, TRIER und JÜRGENS	1957	7	Persedon
ADAMS und PERRY	1958	3	Sandosten
BUSCH	1958	9	Thiobarbiturate
NEUBAUER	1959	13	Thiobarbiturate
KORST	1959	62	Chlorpromazin, Promazin
BIRD	1960	1	Tofranil
ABRAHAMSON	1960	6	Levomepromazin
KROGH und STUBSGAARD	1960	1	Perphenazin
SHELTON, KINGSTON u. McRAE	1960	1	Chlorpromazin

Tabelle III (Fortsetzung)

Autor	Jahrg.	Fälle	Medikament
JOUGE und WARTENA	1960	2	Promazin
ZWEIFLER	1960	3	Promazin und Meproamat
LIND und ÖMAN	1961	2	Sandosten
CARFAGNO und MAGEE	1961	1	Chlorpromazin
GOODMAN	1961	1	Tofranil
HOFFMANN, HEWLETT und GARCON	1963	1	Chlorpromazin
v.OLDERSHAUSEN und WIECK	1964	2	Barbiturate
		1	Tofranil

4. Thyreostatica und andere Medikamente

Auch die Behandlung mit Thyreostatica - die Thioharnstoffverbindungen nehmen hier einen breiten Raum ein - birgt hinsichtlich der Nebenwirkungen eine Reihe von Gefahren in sich. Die gefürchtetste Komplikation nach Thio-uracil-Medikation ist die Agranulocytose mit oft tödlichen Verlaufsformen. Mortalitätsraten von 14% werden genannt (22). Eine ständige Überwachung des Blutbildes während der Verabreichung dieser Substanzen wird daher von vielen Autoren gefordert, zumal die Verminderung der Leukocyten im Gegensatz zu den meisten Pyrimidinogranulocytosen nicht so schlagartig innerhalb weniger Stunden, sondern häufig zögernd im Laufe einiger Tage einsetzt. Die Gesamtzahl der Leukocyten gibt jedoch nicht immer Aufschluß über das Vor- bzw. Nichtvorliegen einer Granulocytopenie.

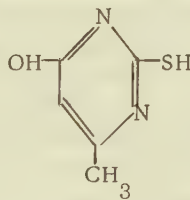
Nach Untersuchungen von THORSEN (155) kann eine Verringerung der Leukocyten sowohl bei unbehandelten als auch bei mit Thiouracil behandelten Thyreotoxikosepatienten bestehen. Bei 29 unbehandelten Patienten fand er in 48,3% der Fälle Leukocytenzahlen unter 5000 und in 20,2% sogar Zahlen unter 4000. Die Auswertung von 131 Blutbildern behandelter Patienten ergab Leukocytenzahlen unter 5000/mm³ bei 37,6% und unter 4000/mm³ bei 9,2% der Blutbilder.

In Verbindung mit der Tatsache, daß bei zunächst noch unverminderter Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen die Granulocyten sich verringern können, ergibt sich die Notwendigkeit der Differenzierung des Blutbildes. Trotz granulopenischer Veränderungen im Blutbild kann die subjektive Symptomatik initial fehlen. Andererseits geben intercurrente Hauterscheinungen oder Temperaturanstiege wertvolle Hinweise auf eine drohende Thiouracil-Agranulocytose.

Die pathogenetische Einordnung der Thiouracil-Agranulocytose gestaltet sich manchmal schwierig. Nach BOCK (22) ist jedoch auch für diesen Typ der Arzneimittel-Agranulocytosen ein immunologischer Entstehungsmodus anzunehmen. Er bezieht sich dabei auf statistische Untersuchungsergebnisse, denen zufolge keine Parallelität zwischen der verabreichten Thiouracil-Dosis und dem Auftreten der Agranulocytose besteht.

HÖDL (63) gelang es, am Beispiel einer Methylthiouracil (MTU)-Agranulocytose Leukocytenagglutinate nachzuweisen.

Einer 44-jährigen Diabetikern waren auswärts wegen einer Hyperthyreose drei Wochen täglich 0,3 g MTU verabfolgt worden. Unkontrolliert hatte sie dieses



Methylthiouracil (Thiomidil)

Mittel aber noch einige Zeit weiter eingenommen. Beim Eintritt ins Krankenhaus bestand neben einer mäßigen Anämie eine hochgradige Leukopenie von $1100/\text{mm}^3$ mit völligem Fehlen reifer Granulocyten. Die Sternalpunktion ergab ein zellarmes Mark mit vereinzelt Myeloblasten. Unter antibiotischem Schutz erholte sich das weiße Blutbild in der zweiten Woche wieder.

Auf dem Höhepunkt der Erkrankung angestellte Agglutinationsproben mit dem Agranulocytose-Serum und Testleukocyten eines gruppengleichen Spenders verliefen positiv. In der Rekonvaleszenzphase wurden analog den Untersuchungen MOESCHLINs (104) ohne Zusatz des Mittels keine Agglutinationen mehr ausgelöst. Nach dem zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführten Belastungs-

versuch mit 0,2 g MTU reagierte die Patientin mit einem Leukocytenybfall auf $1650/\text{mm}^3$. Jetzt hatte das Serum der Patientin wieder die Eigenschaft, und zwar 3 Tage lang, Leukocyten zu agglutinieren. Auch hier muß man sich wieder die Komplettierung des Halbantigens (Medikament) mit einem Serumprotein zum Vollantigen, das seinerseits dann die Antikörperproduktion anregt, vorstellen. Bei Berührung des Antigens mit dem auf der Leukocytenoberfläche befindlichen, granulocytenspezifischen Antikörper kommt es nun zur Antigen-Antikörperreaktion mit nachfolgender Agglutination der Granulocyten. Dieser sich im peripheren Blut abspielende Vorgang führt dann zum klinischen Bild der Agranulocytose.

Die Nachweisbarkeit der Agglutinationsphänomene ist ja ein wesentliches Kriterium der allergisch bedingten Agranulocytose. Allerdings werden die Agglutinationsproben nur wenig angewandt. Positive Tests in Einzelfällen werfen jedoch hinsichtlich der Pathogenese Schlaglichter auf ähnlich gelagerte Agranulocytosen, bei denen serologische Untersuchungen nicht vorgenommen wurden.

Ein weiterer Fall von Agranulocytose nach Thiouracilbehandlung mit tödlichem Ausgang wurde von POLLARD (120) angeführt. Eine 25-jährige Frau mit Thyreotoxikose, die im Vorjahr bereits komplikationslos mit Thiouracil behandelt worden war, erhielt jetzt 22 Tage lang zweimal täglich 200 mg MTU. Einem zwischenzeitlich in Verbindung mit einem flüchtigen Exanthem aufgetretenen Temperaturanstieg war keine Beachtung geschenkt worden. Blutbildkontrollen waren immer innerhalb der Norm. Am 22. Tage der Behandlung zwang eine Blutbildkontrolle (Leukocyten: 4500, 765 Polymorphkernige) zum Absetzen der Behandlung. Fieberanstieg und eine Angina waren zusätzlich zu verzeichnen. Unter Zunahme der Puls- und Atemfrequenz mit Verschlechterung des Allgemeinzustandes kam die Patientin am nächsten Tag ad exitum.

Ein Fall von HOLLIDAY (66) beweist, daß durch routinemäßig durchgeführte Blutbildkontrollen die Granulocytopenie bzw. Agranulocytose einige Tage vor dem Einsetzen der typischen Symptome erfaßt und behandelt werden kann. Es handelte sich um eine 43-jährige Hausfrau, die primär täglich 0,1 und dann 0,2 g Thiouracil bekam. Bei einer Blutbildkontrolle nach 19-tägiger Behandlung wurde eine Leukopenie von $2600/\text{mm}^3$ mit nur noch 2% polymorphkernigen Granulocyten festgestellt. Eine fieberhafte Angina mit Ulcerationen der rechten Tonsille und eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes traten erst zwei Tage später in Erscheinung. Neben schwankender Körpertemperatur und Ausbildung eines Spritzenabszesses stiegen die Leukocyten nur zögernd wieder an. Erst nach vier Wochen kam es zur völligen Ausheilung.

Für den allergischen Charakter der MTU-Agranulocytosen sprechen ebenfalls die Fälle, in denen diese Krankheit gerade bei niedriger Dosierung des Medikamentes ausgelöst wurde. PULVER und SPILLMANN (123) sahen eine 69 Jahre alte Patientin, die in einem allerdings sehr langen Zeitraum der Sensibilisierung von zwei Jahren mit MTU behandelt worden war. Bei auch anfänglich niedriger Dosierung hatte die Patientin in den letzten vier Monaten wöchentlich nur noch eine Tablette Thiomidil (0,25 g) eingenommen. Bereits zehn Tage vor der Klinikeinweisung entwickelte sich eine fieberhafte Angina mit sich weiter ausbreitenden Belägen der Tonsillen. Ein Diphtherie-Abstrich war negativ. Bei der Aufnahme fand sich eine ulcerös-nekrotisierende Tonsillitis nebst einer Leukocytenzahl von $800/\text{mm}^3$ mit nur noch 7% stabkernigen Granulocyten. Auch im Sternalmark fehlten reife Formen fast völlig. Das rote Blutbild war unbeeinflusst geblieben. Acht Tage nach Absetzen des MTU antwortete die Patientin mit einer reaktiven Leukocytose mit stetigem Anstieg der Granulocyten.

Dank der Wachsamkeit der Hausärztin konnte in einem anderen Falle bei einer 21-jährigen Frau die Diagnose noch vor dem Auftreten der klinischen Erscheinungen gestellt werden. Diese Patientin hatte in 22 Tagen insgesamt nur 3,275 g Thiomidil erhalten. Dann sanken die Leukocyten ab auf $2100/\text{mm}^3$ (6% Stabkernige, 9% Segmentkernige), und die Patientin wurde von der Hausärztin eingewiesen. Ausheilung erfolgte innerhalb einer Woche.

Das Propylthiouracil wird hinsichtlich der Agranulocytoseentstehung als wesentlich günstiger beurteilt. Entsprechende Berichte belegen aber, daß bei der Behandlung mit Propylthiouracil (PTU) ebenfalls die Gefahr der Agranulocytose besteht. BEEBE, PROPP, McCLINTOCK und VERSACI (9) erwähnen eine 85 Jahre alte Witwe mit Kropfbildung und Hyperthyreose, die zunächst zwei Wochen täglich 0,2 g und dann 0,25 g PTU erhalten hatte. Drei Wochen später erfolgte die stationäre Aufnahme mit Fieber, Pharyngitis und ödematöser Schwellung der Uvula. Die Leukocytenzahl betrug $3500/\text{mm}^3$ mit 26% Neutrophilen. Noch am selben Tage fanden sich im Ausstrich nur noch Lymphocyten. Trotz Behandlung und sofortigem Absetzen des PTU fielen die Leukocyten weiter bis auf $1150/\text{mm}^3$. Die Sternalpunktion bestätigte die Diagnose Agranulocytose. Fünf Tage später erlag die Patientin der schweren Krankheit.

COLWELL, SANDO und LANGE (33) berichten über eine 60-jährige Frau, die stationär auf 0,3 g PTU eingestellt wurde. Ein erst nach der Entlassung eingesehenes Blutbild offenbarte eine Leukopenie von $2500/\text{mm}^3$. 13 Tage später, 33 Tage nach Beginn der Behandlung, wurde die Patientin mit schwerem

Krankheitsgefühl, Inappetenz, Fieber und Schüttelfrösten erneut hospitalisiert. Leukocyten: $2380/\text{mm}^3$ mit 7% Polymorphkernigen. Die Leberfunktionsproben waren pathologisch. Am nächsten Tag wurde die Patientin ikterisch, die Leukocyten fielen bis auf $700/\text{mm}^3$ (4% Polymorphkernige) ab. Das rote Blutbild zeigte konstant eine Anämie (Erythrocyten 3,5 Mill., Hgb. 10,5 g%) und ebenfalls konstant eine Thrombopenie (64 000). Wiederum einen Tag später kam die Patientin ad exitum. Als Krankheitsursache nehmen die Verfasser eine PTU-bedingte Agranulocytose mit nachfolgender toxischer Leberschädigung an, obwohl hier auch Zeichen einer Aplasie vorhanden sind.

Eine bemerkenswerte Beobachtung machte THORSEN (115) bei einer 65-jährigen Patientin, die wegen einer thyreotoxischen Knotenstruma täglich mit 0,4 g PTU behandelt wurde. Nach 14 Tagen wurde die Dosis auf 0,6 g pro Tag erhöht. Leukocytenkontrollen wurden zweimal wöchentlich durchgeführt. Am 16. und 20. Tag nach Beginn der Behandlung wurde eine Leukocytose von 11 000 bzw. 14 000 mit relativer Granulocytopenie festgestellt. Dagegen fiel am 23. Tag bei einer Leukocytenzahl von $6700/\text{mm}^3$ eine fast totale Agranulocytose (1% Neutrophile) auf. Die Behandlung wurde sofort abgebrochen. Erst im Laufe der nächsten vier Tage entwickelte sich eine leichte Tonsillitis. Nach insgesamt zehn Tagen hatte sich das Blutbild wieder erholt. Zu stärkeren subjektiven Erscheinungen war es nicht gekommen. Nach weiteren 17 Tagen wurde die Patientin auf Tapazol umgestellt, was über 51 Tage gegeben und anstandslos unter Überwachung des Blutbildes vertragen wurde. Der Verlauf dieses Falles gibt ein Beispiel dafür, daß die Agranulocytose sich mit einer initialen Leukocytose ankündigen und bei einer noch normalen Gesamtleukocytenzahl andererseits schon bestehen kann.

Die thyreostatische Behandlung mit Methimazol (Tapazol, Favistan) ist ebenfalls nicht ungefährlich. Die Methimazol-Agranulocytosen sollen mindestens so häufig sein wie die nach Propylthiouracil. Als eine ernste Komplikation des Krankheitsverlaufs der Agranulocytose ist eine Leberschädigung im Gefolge der thyreostatischen Therapie zu werten. Eine Tatsache, die gleichfalls bei vielen Chlorpromazin-Agranulocytosen zu beobachten ist. SPECHT und BOEHME (145) nehmen auch bei dem schweren Krankheitsbild, das eine 67 Jahre alte, weiße Frau bot, das Methimazol als Ursache an. Dieser Patientin wurden wegen einer substernalen Struma mit Hyperthyreose täglich 45 mg Phenobarbital und 30 mg Methimazol verordnet. Mit der Instruktion, beim Auftreten geringster Erscheinungen sofort die Klinik wieder aufzusuchen, wurde sie demittiert. Als nach zehn Tagen sich die ersten Erscheinungen wie Fieber und Gelbverfärbung der Haut einstellten, wurde das Mittel trotzdem wei-

ter eingenommen. Vierzehn Tage nach Behandlungsbeginn wurde sie erneut eingewiesen. Schlechter Allgemeinzustand, Fieber, Ikterus mit Lebervergrößerung und eine völlige Agranulocytose (nur Lympho- und Monocyten) mit einer Leukocytenzahl $1300/\text{mm}^3$ waren der klinische Befund. In Verbindung mit einer Bronchopneumonie erlag die Patientin 18 Stunden später ihrer Krankheit. Bei der Obduktion fanden sich außer den erwarteten Veränderungen der Lungen, der Leber und des Knochenmarkes Tumormetastasen eines zwei Jahre vorher radikaloperierten Mammacarcinoms in der Lunge und im Knochenmark.

Von RICH und BELLE (127) wurden drei typische Fälle von Agranulocytose im Gefolge der Methimazol-Therapie registriert:

1.Fall: Einer 76 Jahre alten Frau waren über unbestimmte Zeit neben unregelmäßigen Gaben von Thiomerin und Pronestyl täglich 30 mg Methimazol verabfolgt worden. Beim Einsetzen der Symptomatik wie Fieber, Halsentzündung, Nausea und Erbrechen ergab eine Blutbildkontrolle nur noch 700 Leukocyten pro mm^3 mit 100% Lymphocyten. Im Sternalpunktat fehlten bei normaler Erythropoese und Thrombopoese die Granulocyten völlig. Am sechsten Tage kam die Patientin mit einer Bronchopneumonie ad exitum.

2.Fall: Eine 73 Jahre alte Frau hatte ebenfalls täglich 30 mg Tapazol erhalten. Sechs Wochen nach Behandlungsbeginn stellten sich Fieber, eine Pharyngitis und eine Agranulocytose mit $1050/\text{mm}^3$ Leukocyten (100% Lymphocyten) ein. Am 5. - 6.Tage setzte der Wiederanstieg der weißen Blutkörperchen ein, und am Ende der zweiten Krankheitswoche war die Patientin wieder genesen.

3.Fall: Zunächst 30 und dann 50 mg Methimazol pro Tag wurden einer 20-Jährigen bei periodischen Blutbildkontrollen innert zwölf Wochen verordnet. Danach zeigte die Patientin eine Leukocytenzahl von $600/\text{mm}^3$ (100% Lymphocyten), eine totale Agranulocytose mit einer fieberhaften Angina und einem maculösen Exanthem an den Extremitäten. Das übrige Blutbild war unbeeinflusst geblieben. Die Sternalpunktion bestätigte den Befund des völligen Fehlens granulocytärer Elemente, eine Störung der Erythropoese war nicht zu erkennen. Die Angina und die Leukopenie persistierten noch fünf Tage, dann erholte sich die Patientin schnell.

Anhand dieser Fälle ist zu ersehen, daß auch schwerste Agranulocytosen ohne Beteiligung des roten Blutbildes blieben. Diese Tatsache unterstreicht die Ansicht MOESCHLINs vom massiven peripheren Untergang der Leukocyten im Rahmen der Antigen-Antikörperreaktion.

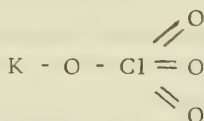
Über den krisenhaften Verlauf einer Favistan-Agranulocytose bei einer 39-jährigen Frau wird von STEURER (148) berichtet. Diese Patientin hatte 24 Tage lang täglich dreimal eine Tablette Favistan (0,02 g) erhalten und wurde vom Arzt wegen Verdachtes auf eine Agranulocytose angewiesen. Das Blutbild ergab eine Verminderung der Leukocyten auf $1400/\text{mm}^3$ (1% Segmentkernige, 99% Lymphocyten) und eine leichte Anämie (Hb 72 g%). Außerdem bestanden Fieber, Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes und eine Zahnfleischulceration. Nach einer zweiten Bluttransfusion neben antibiotischer Behandlung bildete sich unter gleichzeitigem Wiederanstieg des Fiebers ein Ikterus aus. Offensichtlich war das transfundierte Blut hämolytisch worden. Die Leukocyten sanken weiter bis auf $800/\text{mm}^3$ mit Verschwinden der Granulocyten. Jetzt, auf dem Höhepunkt des bedrohlichen Geschehens mit Intensivierung des Ikterus (Bilirubin 18 mg%) kam es nach ausgedehnter Infiltration und Ulceration der Mastdarmschleimhaut. Am fünften Tage nach Spitaleintritt zeichnete sich erstmals eine Besserung des Blutbildes ab, eine weitere Bluttransfusion blieb ohne Hämolyse. Gegen Ende der zweiten Woche genas die Patientin unter Normalisierung des Blutbildes von ihrer schweren Erkrankung. Ein kombiniert toxisch-allergisches Geschehen wird hier vom Verfasser für wahrscheinlich gehalten.

Ein anderes Mercaptoimidazol-Derivat ist das Neomercazol (Carbimazol). Leider besitzt auch dieses Mittel eine Reihe von Nebenwirkungen. BARTELS (8) nennt einen Prozentsatz von 5,7. Unter den allergisch bedingten Nebenerscheinungen beobachtete er eine Dermatitis und eine verhältnismäßig schwere Agranulocytose.

Ein tödlich verlaufener Fall wurde durch TAIT (152) bekannt. Ein 66 Jahre alter Mann wurde mit täglich 30 mg Carbimazol behandelt. Der zwischenzeitlich aufgetretene Harnwegsinfekt wurde mit Furadantin angegangen. Drei Wochen nach Behandlungsbeginn stellte sich eine fieberhafte Halsentzündung mit Verschlechterung des Allgemeinzustandes ein. Die Leukocyten waren bis auf $300/\text{mm}^3$ verringert; im Ausstrich fanden sich 9 neutrophile Granulocyten. Trotz intensiver Therapie ließ sich am dritten Tage das Stadium finale nicht aufhalten.

Das 1954 in die Therapie der Schilddrüsenerkrankungen eingeführte und der Gruppe der anorganischen Thyreostatica zugehörige Kaliumperchlorat ist ebenfalls nicht frei von Nebenwirkungen auf das Zellsystem des Blutes. Die Veränderungen des Blutbildes nach Kaliumperchlorat weisen insofern eine Besonderheit aus, als sie eine Einteilung je nach Therapiedauer in zwei wahrscheinlich auch pathogenetisch unterschiedliche Erscheinungsformen zulassen.

Während nach kürzerer Medikation anaphylaktische Reaktionen das Bild beherrschen, sind es nach monatelangem Gebrauch des Kaliumperchlorates mehr toxische Zeichen, die im Vordergrund stehen. KRÜSKEMPER (85) verglich die Blutbilder von zwölf Fällen - darunter zwei eigene -, bei denen zu verschiedenen Zeitpunkten der Behandlung mit Kaliumperchlorat Verän-



Kaliumperchlorat, Irenat

derungen der Zellzahlen einsetzten. Es handelte sich um Patienten weiblichen Geschlechts. Sieben Patienten gelangten nach täglichen Gaben von 1,0 - 1,6 g Kaliumperchlorat innerhalb der ersten 6 Wochen mit der Symptomatik des Agranulocytose-Syndroms wie Fieber, Enanthem und Leukopenie bzw. Agranulocytose zur Beobachtung. Allergische Hautreaktionen waren in der Mehrzahl der Fälle festzustellen, zwei waren von einer Thrombopenie begleitet.

Bei der zweiten Gruppe von Patienten, die nach der 6. Behandlungswoche bzw. nach mehreren Monaten beobachtet wurden, konnten Zeichen einer Allergisierung nicht mehr nachgewiesen werden. Vielmehr zeigte sich entsprechend der Behandlungsdauer eine schleichende Anämie mit Übergängen zur Panmyelophthase.

Für die Praxis zieht KRÜSKEMPER den Schluß, daß die im Rahmen der Perchlorat-Behandlung auftretende Frühsymptomatik als toxisch bedingte Knochenmarksschädigung aufzufassen ist, weshalb diese pathogenetisch unterschiedlichen Fälle auch einer entsprechend differenzierten Behandlung zuzuführen sind.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß es zur Zeit noch kein ideal wirksames Thyreostaticum mit ausreichender therapeutischer Breite gibt. Unter den gebräuchlichen Thyreostatica ist die Agranulocytose als Behandlungskomplikation sehr gefürchtet, und zwei bis drei Blutbildkontrollen mit Differenzierung pro Woche sind deshalb angezeigt. Darüber hinaus empfiehlt es sich, insbesondere die ambulant behandelten Patienten aufzuklären und anzuweisen, schon bei geringfügigen Prodromi wie leichteren Hauterscheinungen, Rachenreizung, Allgemeinbeschwerden oder gar Temperaturerhöhung den Arzt aufzusuchen.

Die Reihe der Agranulocytose auslösenden Medikamente wird fortgesetzt durch entsprechende Beobachtungen während der Behandlung mit Antikoagulantien. Allergische Reaktionen beim Heparin und Alopecien vom Dicumarol sind bekannt. Über das Auftreten einer an sich typischen, isolierten und akut einsetzenden Agranulocytose nach Phenindion wird von KIRKEBY (78) berichtet.

Ein 56-jähriger Mann wurde wegen eines Herzinfarktes auf täglich 112,5 mg Phenylindandion eingestellt. Bereits kurz nach Beginn der Behandlung war im Blutbild eine Vermehrung der Eosinophilen zu verzeichnen, und nach vier Wochen traten erste Hauterscheinungen auf. Eine Woche später setzte eine schwere Agranulocytose mit einer hochfieberhaften ulcerierenden Stomatitis und Pharyngitis ein. Das stark juckende Exanthem hatte sich vom Stamm bis zu den Extremitäten ausgebreitet. Die Leukocytenzahl betrug $3000/\text{mm}^3$ mit 90% Lymphocyten und 10% Monocyten. Die Sternalpunktion ergab eine Hypoplasie der granulocytären Elemente mit einer Reifungshemmung. Das rote Blutbild war unbeeinflusst geblieben. Außerdem bestanden die Zeichen eines Ikterus; die Leberfunktionsproben waren aber normal. Am neunten Tage begannen die Granulocyten mit Übergang in eine Leukocytose wieder anzusteigen, und am Ende der zweiten Woche zeigte auch das Markbild wieder eine normale Regeneration. Jedoch vier Wochen später verfiel der Patient plötzlich zusehends mit den Symptomen einer Nephrose und kam anschließend durch eine Urämie ad exitum.

Während sich KIRKEBY über die Ursache des plötzlichen Nierenversagens bei seinem Patienten nicht ganz sicher ist, macht er für die Entstehung der Agranulocytose das Phenindion verantwortlich, zumal der Patient kein anderes Medikament erhalten hatte.

Erwähnenswert ist hier auch die Begleitmonocytose. ROHR (130) sah eine Vermehrung der Monocyten öfters bei den Salvarsan-Agranulocytosen. In der Regel wird die Monocytose als prognostisch günstiges Zeichen gewertet. Die Frage einer möglicherweise vikariierenden Funktion der Monocyten für die granulierten Zellen ist ebenfalls diskutiert worden (137).

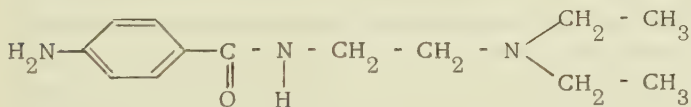
PASTOR und TETREAULT (114) veröffentlichten einen weiteren Fall nach Phenindion, bei dem trotz warnender Prodromi das Medikament nicht abgesetzt wurde. Ein 33-jähriger, mit Hedulin behandelter Infarktpatient bekam nach dem 38. Tage der Behandlung eine Angina, die mit Antibiotica angegangen wurde. Am 46. Tage gesellten sich ein diffuses, scarlatiniformes Exanthem, Temperaturerhöhung und eine Diarrhoe hinzu. Neben zunehmendem Fieber entwickelte sich bei dem Patienten nach weiteren 5 Tagen eine Agranulocyto-

se, wobei die Leukocyten bis auf $2300/\text{mm}^3$ absanken (100% Lymphocyten). Jetzt erst wurde die Behandlung mit Phenindion unterbrochen, und unter der Behandlung mit ACTH und Antibiotica wurde der Patient bereits nach 36 Stunden wieder afebril. Im Laufe der nächsten zwei Wochen bei vorübergehender Leukocytose erholte sich der Patient wieder.

Hauterscheinungen, Rachenaffektionen und enteritische Beschwerden sind immer wieder wichtige Symptome, die zum Sistieren der Medikation Veranlassung geben sollten.

Nach Angaben von TASHJIAN und LEDDY (153) waren bis 1960 insgesamt sieben Phenindion-Granulocytopenien bzw. -Agranulocytosen beschrieben worden. Eine weitere Agranulocytose sahen Verff. unter 168 ambulant mit Phenindion behandelten Patienten bei einer 49-jährigen, emboliegefährdeten Frau am 56. Tage der Phenindion-Medikation. Neben den Zeichen der fieberhaften Bronchitis, einer leichten Vergrößerung der Leber und Milz, ergab die Blutuntersuchung eine Leukopenie von $1600/\text{mm}^3$ bei praktisch völligem Schwund der granulierten Zellen. Entzündliche Erscheinungen von seiten des Rachens wurden erst zwei Tage später beobachtet. Unter Abschirmung mit Tetracyclinen setzte bereits nach drei Tagen die Regeneration des weißen Blutbildes spontan wieder ein.

In der Behandlung des tachycarden, arrhythmischen Herzens ist das Procainamid ein probates Mittel. Das Auftreten allergischer Reaktionen ist jedoch bei diesem Präparat keine Seltenheit. KUSCHINSKY und LÜLLMANN (87)



Procainamid, Novocamid (Pronestyl)

empfehlen deshalb, vor Beginn der Therapie mit Procainamid eine Testdosis zu verabreichen. Das Procainamid gehört ebenfalls zu den Mitteln, die gelegentlich für die Entstehung einer Agranulocytose verantwortlich gemacht werden können. MILLER, POLLOCK und GRIFFITH (100) sahen einen 70-jährigen Mann, der auf einer Erhaltungsdosis von 1,0 g Procainamid täglich gestanden hatte. Nach acht Wochen entwickelte sich bei dem Patienten eine Agranulocytose, an deren nicht zu beherrschenden Folgen er sieben Tage später verstarb.

Von INOUE, MILLAR und TOWNSEND (71) wird der Fall einer akuten Agranulocytose bei einer 87 Jahre alten Patientin erwähnt. Diese Frau hatte bereits sechs Monate zuvor wegen einer absoluten Arrhythmie einmalig 0,4 g Pronestyl bekommen und war dann mit täglich 0,4 g Chinidin weiterbehandelt worden. Dem Chinidin wird von den Autoren für diesen Fall keine kausale Bedeutung beigemessen, da nach Beendigung dieser Medikation keine Veränderungen des weißen Blutbildes zu verzeichnen waren. Anschließend erhielt die Patientin über acht Wochen, mit Ausnahme der siebenten, täglich 0,75 g Pronestyl (insgesamt 36,5 g). Diese Behandlung mußte wegen des akuten Einsetzens einer Agranulocytose nebst einer fieberhaften Racheninfektion unterbrochen werden. Die Leukocytenzahl fiel bis auf $1500/\text{mm}^3$ bei 100% Lymphocyten ab, und die Markpunktion aus der *Christa ilica* ergab ein hypoplastisches Bild mit einer Reigungshemmung der Granulopoese. Erst nach 8 Tagen kam es zum Wiederaufstieg der Granulocyten, weitere zwei Wochen danach waren Blut- und Knochenmarksbefunde wieder normal.

Entsprechend den Beobachtungen BOCKs (22) und ROHRs (130) wird von vielen Autoren, wie auch im letzteren Fall, das Bild des mehr hypoplastischen Knochenmarks im Initialstadium der Agranulocytose betont. So deuten ebenfalls FABREGOULE und MESSERSCHMITT (44) den primären Knochenmarksbefund bei ihrer Patientin eher im Sinne einer Hemmung als einer Regeneration. Jene Patientin hatte täglich 6 mal 0,25 g Procainamid erhalten und reagierte am 26. Behandlungstage mit einem Leukocytensturz auf $1100 \text{ Zellen}/\text{mm}^3$ mit nur noch 6% Neutrophilen. Subjektiv hatte die Patientin zunächst nur über Schluckbeschwerden geklagt, die sich dann in einer Angina mit erheblichen Drüschwellungen beidseits des Halses manifestierten. Innerhalb von zwei Wochen hatte sich das Bild wieder weitgehend gebessert.

Im Rahmen der diuretischen Therapie bei Herz- und Kreislaufpatienten sind ebenfalls Fälle von Agranulocytose beschrieben worden. SILVERMANN und WORTHEN (142) führen einen 59-jährigen Patienten an, der wegen cardialer Ödeme bereits im Vorjahr wiederholt mit verschiedenen Quecksilber-Diuretica behandelt worden war. Zuletzt hatte er noch insgesamt fünf Injektionen zu je 2 ccm Mersalyl (Salyrgan) erhalten. Im Anschluß an die letzte Gabe kam es zu allgemeinen Erscheinungen wie Schwäche, Kopfschmerzen und zu einer ulcerösen Stomatitis. Die Gesamtzahl der Leukocyten lag bei $4500/\text{mm}^3$, jedoch waren die Neutrophilen bis auf 2% verschwunden. Der Knochenmarksbefund ergab eine deutliche Reifungshemmung der weißen Zellen. Auf die Behandlung mit Bluttransfusionen, Antibiotica und Leberextrakten besserte sich der Zustand rasch. Zu einer Reproduktion des Krankheitsbil-

des kam es, als zu einem späteren Zeitpunkt ein anderes Quecksilber-Präparat (Mercurhydrin) appliziert wurde. Das Blutbild zeigte eine Leukopenie von $3200/\text{mm}^3$ mit nur noch 6% Neutrophilen. Auch diesmal erholte sich das weiße Blutbild innerhalb weniger Tage, und der Patient konnte nach Hause entlassen werden, wo er dann aber an seinem Herzleiden verstarb.

Gerade an diesem Beispiel tritt durch die ungewollte Belastung mit einem anderen quecksilberhaltigen Mittel und nachfolgender Granulocyten-depression der kausale Zusammenhang zwischen Arzneimittelapplikation und Entstehung der Agranulocytose mit ihrer hohen Allergenspezifität offen zutage.

Unter den Nebenwirkungen der Sulfonamide ist die Schädigung des weißen Zellsystems, wie bereits erwähnt, eine wohlbekannte Tatsache. So überrascht es kaum, wenn über die Entstehung einer Agranulocytose nach Diamox berichtet wird. PEARSEN, BINDER und NEBER (116) sahen eine 66-jährige Patientin, die unregelmäßig Tagesdosen von 0,25 g Diamox einnahm und nach drei Monaten mit uncharakteristischen Beschwerden wie Schwäche, Schwindel und Fieber unklarer Herkunft stationär aufgenommen wurde. Die Leukocytenzählung ergab noch einen Wert von $5000/\text{mm}^3$, jedoch offenbarte die Differenzierung des Blutausriches eine fast totale Agranulocytose mit nur 1% segmentierten Granulocyten. Auffällig war eine Monocytose von 38%. Im Knochenmark fand sich eine Reifungshemmung der Granulopoese, während das rote Zellsystem in Mark und peripherem Blut keine Veränderungen aufwies. Nach Behandlung mit Penicillin-Streptomycin und ACTH trat innerhalb von 14 Tagen die Heilung ein.

Bemerkenswert an diesem Fall ist die Feststellung, daß trotz der noch im Normbereich liegenden Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen die Granulocyten praktisch völlig verschwunden waren. Gleiches kann man auch bei den thiouracilbedingten Agranulocytosen immer wieder beobachten. Dieser Fall zeigt ferner, daß die prämonitorische Symptomatik der an sich recht uniformen Krankheitsbilder der Agranulocytose durchaus fehlen kann.

Eine gewisse Unsicherheit hinsichtlich der Ätiologie besteht oftmals, wenn unter gleichzeitiger Verabreichung verschiedener (möglicherweise agranulocytosemachender) Medikamente eine Agranulocytose zum Ausbruch kommt. SLAVIN und BROUN jr. (144) beschreiben den Fall eines 48-jährigen, mit Chlorothiazid diuretisch behandelten Mannes, der nach zusätzlichen Gaben von Diphenylhydantoin innerhalb von 10 Tagen eine Agranulocytose mit einer Gesamtverminderung der Leukocyten auf $1850/\text{mm}^3$ entwickelte und dieser in Verbindung mit seinem alkoholbedingten Leberleiden fünf

Tage später erlag. Im Hinblick auf die Tatsache, daß das Chlorothiazid im Gegensatz zum Diphenylhydantoin rasch wieder aus dem Körper eliminiert wird, und aus der zeitlichen Verabreichung beider Medikamente kommt für die Verff. in ihrem Fall lediglich das Diphenylhydantoin oder ein Stoffwechselprodukt dieser Substanz als auslösende Ursache der Agranulocytose in Betracht. Sie erwähnen drei weitere Agranulocytosefälle nach Diphenylhydantoin aus der Literatur und vermuten einen depressorischen Nebeneffekt dieses Mittels auf das Knochenmark, der vom chemisch verwandten Mesantoin schon lange bekannt sei.

Über das Auftreten von isolierten Granulocytopenien während der Behandlung mit Natriumgentisat wird von BENIANS (13) berichtet. Entsprechende Beobachtungen machte er bei zwei Mädchen im Alter von 13 bzw. 14 Jahren mit akutem Gelenkrheumatismus, die zunächst Natriumsalicylat und danach fortgesetzt täglich 10 g Natriumgentisat erhalten hatten. Bei dem einen Kind entstand unter dieser Medikation nach vier Wochen eine deutliche Granulocytopenie (5% Polymorphkernige, 95% Lymphocyten) mit einer Gesamtleukocytenzahl von $11\,650/\text{mm}^3$. Im anderen Fall ergab sich nach 5-wöchiger Behandlung mit gentisinsaurem Natrium eine Verminderung der polymorphkernigen Zellen auf $750/\text{mm}^3$ bei im Normbereich liegender Gesamtzahl der Leukocyten. Der Wiederanstieg der Granulocyten konnte nach dem Absetzen des Gentisats registriert werden. Eine andere Ursache war für die Entstehung dieser Granulocytopenien nicht zu finden, so daß von den Verff. ein Kausalzusammenhang zwischen dem Schwund der granulierten Zellen und der Gentisatverabreichung angenommen wird.

Hämatologische Komplikationen sind in der Hormontherapie eine große Rarität. Hinsichtlich der Nebenwirkungen auf das Leukocytensystem muß jedoch sowohl Cortison als auch Prednisolon - paradoxerweise fast obligatorische Bestandteile der Agranulocytose-Therapie - in die Liste der gelegentlich agranulocytoseverursachenden Medikamente aufgenommen werden.

Nach Angaben von ROCKSETH (131) waren bis 1960 drei diesbezügliche Fälle unter der Behandlung mit Cortison in der Literatur bekannt geworden. Einen weiteren, eigenen Fall von Agranulocytose nach Prednisolon konnte er hinzufügen. Es handelte sich dabei um eine 64-jährige Frau, die wegen eines Erythema exsudativum zuerst 15 und dann 5 mg Prednisolon täglich eingenommen hatte. Nach Abklingen des Erythems in der vierten Woche trat unter Fortsetzung der Prednisolon-Medikation 2 Wochen später eine Urticaria auf, die nach Absetzen des Mittels wieder verschwand. Im Bereich der Mundhöhle kam es jedoch zum Auftreten einer eitrigen Stomatitis nebst Fieber und Beeinträchti-

gung des Allgemeinbefindens. Das Blutbild zeigte eine Leukopenie von $500/\text{mm}^3$, im Ausstrich fanden sich lediglich Lymphocyten. Im Anschluß an die Behandlung mit Antibiotica und Bluttransfusionen genas die Patientin innerhalb von 12 Tagen.

Der vorliegende Fall gehört zu jenen, die gewisse allergische Merkmale der Arzneimittel-Agranulocytosen deutlicher hervortreten lassen. Schon der Verlauf der Krankheit mit der intercurrenten Urticaria, dem plötzlichen Schwund der Granulocyten und den entzündlichen Schleimhautveränderungen im Bereich der Mundhöhle lassen hier an einen allergischen Vorgang denken. Gerade die niedrige Dosierung des über einen längeren Zeitraum verabreichten Medikamentes macht eine zunehmende Sensibilisierung gegenüber diesem äußerst wahrscheinlich, zumal zwischenzeitlich auch keine anderen Arzneimittel verabreicht wurden.

Der Bogen jener Arzneimittel, die durch ihre allergisierenden Eigenschaften für das Zustandekommen wohl der meisten Agranulocytosen verantwortlich zu machen sind, ist sehr weit gespannt und erstreckt sich heute über fast alle Gebiete der Pharmakotherapie. Trotz sorgfältiger Erprobung der Medikamente ist man gegen solche Zwischenfälle nicht gefeit. Und nur für wenige Mittel lassen sich gewisse Richtlinien zur Prophylaxe angeben. Selbst wenn sich ein Präparat schon längere Zeit im Handel befindet, von dem bis dahin keine blutschädigenden Nebenwirkungen bekannt sind, kann bei dessen Verabfolgung das Agranulocytose-Geschehen plötzlich wie "aus heiterem Himmel" einsetzen.

Neben ihrer Eigenschaft als Allergene weisen einige Medikamente auch toxische Züge auf. Gerade bei den Sulfonamiden oder den Thiouracilen ist das Unterscheiden zwischen allergisch bedingter Zellschädigung einerseits und toxischer Beeinflussung des blutbildenden Apparates andererseits mitunter schwierig. Aber bestimmte Kriterien wie Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut, Erwerb einer Immunität, hohe Allergenspezifität oder die oft rasche Remission nach Aussetzen der schädigenden Noxe und die serologische Nachweisbarkeit der Agglutinationsphänomene verweisen doch immer wieder auf einen immunopathologischen Vorgang.

Im Gegensatz zu den allergisierenden Mitteln stehen die rein toxisch wirkenden Substanzen, die sich zahlenmäßig in der Minderheit befinden und allgemein schon von der pharmazeutischen Industrie selbst abgefiltert werden. Die toxische Wirkung ist von vornherein bekannt und wird bei der Anwendung solcher Mittel dann aus Gründen der Therapie bewußt in Kauf genommen. Vor-

nehmlich sind es die Cytostatica, die sich in jüngerer Zeit bei der Behandlung der Hämoblastosen oder der malignen Tumoren durchgesetzt haben. Zu nennen sind das wegen seiner toxischen Wirkungen allerdings kaum noch angewandte Urethan, die alkylierenden Substanzen (Stickstoff-Lost, Myleran, Endoxan) oder die Folsäureantagonisten (Aminopterin, Purinethol), die neben der Wachstumshemmung neoplastischer Zellen auch die gesunden schädigen. Radioaktive Isotope oder Röntgenstrahlen haben ähnliche Nebeneffekte.

Im Vordergrund steht die toxische Schädigung des Blutzellsystems, die in der Regel die zumutbare Dosis bestimmt. Thrombo- oder Granulocytopenie sind oft nur der Indikator einer sich schon anbahnenden Pancytopenie mit nachfolgender aplastischer Anämie als Ausdruck der schweren Knochenmarksschädigung. Bei der Granulocytopenie finden sich bereits initial toxische Veränderungen der Myelocyten mit Kernpyknosen, Mitosestörungen und Vakuolenbildungen im Zellplasma (108).

Je nach Art des Mittels, seiner Dosierung und der Leistungsfähigkeit des Knochenmarkes vollzieht sich die Depression der weißen Zellzahl, anders als bei den allergisch bedingten Granulocytopenien, im Verlaufe von Tagen. Agranulocytotische Schleimhautveränderungen und septische Erscheinungen können hinzutreten. Der leukopenische Effekt ist länger anhaltend, und die Remission zieht sich oft über Wochen hin. Bei schwerer Markvergiftung verringert sich die Zahl der Granulocyten mit Übergreifen auf die Erythropoese weiter bis zum irreversibel geschädigten leeren Mark, zur Panmyelophthise. Diese schweren Markbilder ähneln weitgehend den Befunden gravierender Verlaufsformen allergischer Agranulocytosen, so daß deren Ausdeutung ohne Kenntnis des Krankheitsbildes mitunter auf Schwierigkeiten stößt (130).

Besonders anfällig gegenüber der cytostatischen Behandlung sind Patienten mit bereits geschädigtem Knochenmark, sei es durch das Grundleiden oder durch vorausgegangene Bestrahlungen. Hier wird eine weitere Markhemmung nur durch die sorgfältige, individuelle Anpassung der Dosierung erlaubt sein. Mit der Verabreichung der Cytostatica in subtoxischen Mengen oder durch die fraktionierte Maximaldosierung versucht man, die schwere Knochenmarksschädigung zu umgehen. Hat sich die Myelopoese in den erzwungenen Behandlungspausen nicht ausreichend erholt, so kann zu früh einsetzende Reapplikation zu einer Kumulation der toxischen Effekte führen. Zur Vermeidung solch unliebsamer Zwischenfälle empfiehlt MOESCHLIN (108), sich zwischenzeitlich mit Hilfe des Pyrexaltests über die Leistungsfähigkeit des Knochenmarks zu informieren. Zu diesem Zwecke werden dem Patienten 0,2 ml Pyrexal intravenös verabreicht, wobei der evtl. Wiederanstieg der Leukocyten in den näch-

sten 8 Stunden eine Aussage über die Reservekraft des Knochenmarks zuläßt. Ist keine oder nur eine geringe Tendenz zur Ausschüttung weißer Blutzellen aus dem Knochenmark zu erkennen, wird das cytotoxische Mittel geringer dosiert oder abgesetzt werden müssen.

Die toxische Beeinflussung der Myelopoese durch die cytostatisch wirkenden Substanzen ist also ein vorhersehbarer Prozeß, so daß die ständige Überwachung des Blutbildes während der Darreichung dieser Mittel längst zur Selbstverständlichkeit wurde. Der Grad der toxisch bedingten Knochenmarksinsuffizienz steht, abgesehen von gewissen individuellen Unterschieden, in direkter Beziehung zur Höhe der verabreichten Dosis und zur Therapiedauer. Die Schädigung läßt sich, soweit das Knochenmark überhaupt noch reaktionsfähig ist, beliebig reproduzieren, wobei der Erwerb einer Unempfindlichkeit nicht zu erwarten ist.

Die durch Zellgifteinwirkung entstehenden Veränderungen des weißen Blutbildes lassen sich also in Pathogenese, Verlauf und Prognose von denen unterscheiden, die auf einen medikamentbedingten pathologischen Immunomechanismus zurückzuführen sind.

Tabelle IV

Autor	Jahrg.	Fälle	Medikament
HOLLIDAY	1951	1	Thiouracil
POLLARD	1951	1	Thiouracil
BEEBE, PROPP, McCLINTOCK und VERSACI	1951	1	Propylthiouracil
INOUE, MILLAR und TOWNSEND	1951	1	Pronestyl
MILLER, POLLOCK und GRIFFITH	1951	1	Pronestyl
COLLWELL, SANDO und LANGE	1952	1	Propylthiouracil
SPECHT und BÖHME	1952	1	Methimazol
SILVERMANN und WORTHEN	1952	1	Salyrgan
PULVER und SPILLMANN	1953	1	Methylthiouracil
BENIANS	1953	2	Natrium-Gentisat
BARTELS	1953	1	Carbimazol
THORSEN	1954	1	Propylthiouracil

Tabelle IV (Fortsetzung)

Autor	Jahrg.	Fälle	Medikament
KIRKEBY	1954	1	Phenindion
FABREGOULE und MESSERSCHMITT	1954	1	Pronestyl
HÖDL	1955	1	Methylthiouracil
PEARSON, BINDER und NEBER	1955	1	Diamox
PASTOR und TETREAUULT	1956	1	Phenindion
TAIT	1957	1	Carbimazol
RICH und BELLE	1958	3	Methimazol
ROCKSETH	1960	4	Cortison, Prednisolon
TASHJIAN und LEDDY	1960	8	Phenindion
SLAVIN und BROUN jr.	1961	4	Diphenylhydantoin
KRÜSKEMPER	1962	7	Kaliumperchlorat
STEURER	1964	1	Methimazol (Favistan)

THERAPIE

Ist die Diagnose einer Arzneimittel-Agranulocytose einmal gestellt, besteht der erste Schritt der Behandlung in der Ausschaltung der schädigenden Noxe. Mitunter läßt sich bei Krankheitsbeginn ein bestimmtes Medikament als Ursache der Agranulocytose anamnestic nicht sofort eruieren. In solchen Fällen empfiehlt es sich, alle als Allergene in Frage kommenden Mittel abzusetzen. BOCK (22) rät auch von der Anwendung der Antihistaminica ab, da diese ebenfalls in der Lage sind, eine Agranulocytose auszulösen. Das Auftreten der Agranulocytose ist zwar im allgemeinen an die chemische Struktur des auslösenden Medikamentes gebunden, wie weit die Spezifität der Reaktion im Einzelfall allerdings geht, ist für die Mehrzahl der Medikamente noch nicht hinreichend geklärt (136). Aus diesem Grunde sollte man sich therapeutisch auf die Verabreichung einiger weniger, aber erfolgversprechender Medikamente beschränken, um den Agranulocytose-Patienten nicht einem zusätzlichen und unnötigen Risiko auszusetzen.

Das Schwergewicht der Agranulocytose-Therapie liegt nicht so sehr auf der Stimulation der Granulopoese, sondern es gilt vielmehr, die granulocytopenische Phase der Schutzlosigkeit gegenüber den sekundär in die Blutbahn eindringenden Bakterien bis zur Kompensation des Granulocytendefizits zu überbrücken. Mit der Einführung der Antibiotika hat sich die Prognose der Agranulocytose entscheidend gebessert. Zeigten die Agranulocyten in der vorantibiotischen Ära bis zu 80% der Fälle einen tödlichen Verlauf, so wird heute bei früher Diagnosestellung und rechtzeitiger Verabreichung von Antibiotica größtenteils die Ausheilung erreicht (135, 137). Unter den einzelnen Antibiotica hat sich das Penicillin hervorragend bewährt. Doch muß bei der Agranulocytose nicht nur mit dem Eindringen grampositiver, sondern auch gramnegativer Keime (letztere vornehmlich aus dem Bereich der Darmflora) gerechnet werden, weshalb dem Penicillin Antibiotica mit einem breiteren Spektrum, beispielsweise die Tetracycline oder die Kombination von Penicillin mit Streptomycin, vorzuziehen sind (90).

In der modernen Therapie der Agranulocytose bedient man sich ferner des ACTH und der Nebennierenrindenhormone. In den letzten Jahren wurden Cortison und Prednison bzw. Prednisolon bevorzugt angewandt. Es wird dabei angenommen, daß diese Hormone eine hemmende Wirkung auf die Antikörperbildung entfalten, und somit indirekt das Ausmaß der massiven Leukocytenzerstörung vermindern (12, 97, 107, 135). Im serologischen Experiment konnte bei einem unter Cortisonschutz durchgeführten Belastungsversuch eine

Erniedrigung des Agglutinationstiters festgestellt werden (159). Die Anwendung dieser Hormone setzt jedoch eine Infektabschirmung durch Antibiotica voraus. Inwieweit die möglicherweise stimulierende Wirkung der Cortisonpräparate auf die Myelopoese bei toxisch bedingten Agranulocytosen ausnützbar ist, ist noch umstritten.

Als nützlich haben sich in der Therapie der Agranulocytose - insbesondere bei schwereren Fällen - Bluttransfusionen erwiesen. Hierbei handelt es sich wahrscheinlich mehr um eine allgemeine Stärkung der körpereigenen Abwehrkräfte. Ein Ausgleich des Granulocytendefizits ist durch die Transfusionsbehandlung nicht zu erwarten, da die mit dem Blut transfundierten Granulocyten ebenso wie die eigenen im Rahmen des intravasalen Agglutinationsvorganges vernichtet werden (90, 137). Ähnlich verhält es sich mit Übertragungen von Leukämikerblut. - Einem transfusionsbedingten Anstieg des Blutfarbstoffs sollte insofern eine gewisse Aufmerksamkeit geschenkt werden, als erfahrungsgemäß, insbesondere bei konstitutioneller Thromboseneigung, mit zunehmendem Lebensalter der Patienten das Auftreten von Thromboembolien in verstärktem Maße zu beobachten ist (164).

In der Standardtherapie der Agranulocytose finden heute immer noch Mittel, wie beispielsweise die Nucleotide, Pyridoxin oder Organextrakte Verwendung, obwohl diese nach Ansicht vieler Autoren (90, 135, 137) nicht in der Lage sind, das Knochenmark zu vermehrter Tätigkeit anzuregen. Die Röntgenreizbestrahlung des Knochenmarkes hat ebenfalls nicht die gewünschten Erfolge gezeitigt. Lediglich der Verabreichung von Vitamin C in hoher Dosierung wird eine gewisse Bedeutung eingeräumt (22). In Einzelfällen hat die intrasternale Übertragung vitalen Knochenmarkes den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen können (48).

Nicht zu vergessen ist die Lokaltherapie der von außen zugänglichen Schleimhäute. Dazu gehören Spülungen und Pinselungen von Mund und Rachen mit den bekannten Desinfizientien und adstringierenden Mitteln. Daneben ist die sorgfältige Pflege von Vagina und After ebenfalls eine unerläßliche Maßnahme.

DISKUSSION

Weitgehende Übereinstimmung herrscht heute darin, daß der überwiegende Teil der medikamentösen Granulocytopenien bzw. Agranulocytosen auf ein allergisches Geschehen (22, 107, 129, 137) zurückzuführen ist. Konnte 1952 durch MOESCHLIN und WAGNER (102) zunächst am Schulbeispiel der Pyramidon-Agranulocytose serologisch der Beweis für einen immunologischen Vorgang erbracht werden, wurden später auch bei einer Reihe anderer Medikamente wie Sulfapyridin (104), Isonikotinsäurehydrazid (23), Chlorpromazin (60), Methylthiouracil (63) Leukocytenagglutinate nachgewiesen. Wenn auch der Nachweis der Agglutinationsphänomene nicht immer gelingt, wird der allergische Charakter der Arzneimittelgranulocytosen noch durch andere Merkmale deutlich.

Die medikamentös-allergische Agranulocytose ist praktisch ein unberechenbares Ereignis, das jeweils nur einzelne Personen betrifft. Zu betonen ist vor allem die an der großen Breite des Arzneimittelkonsums gemessene Seltenheit dieser Erkrankung (90). Das nur gelegentliche Auftreten und der Befall lediglich einzelner Individuen sind ja gerade charakteristische Kriterien der allergischen Reaktionsform.

Die Möglichkeit der Entstehung einer Arzneimittelagranulocytose kann bei jedem Menschen in allen Altersstufen unabhängig von der Dosierung des auslösenden Medikamentes bestehen. Jedoch läßt diese Krankheit eine Bevorzugung des weiblichen Geschlechtes, der Altersklassen zwischen 40 und 65 Jahren (21) und der weißen Rasse (31) erkennen. Außerdem ist bei einigen Medikamenten eine gewisse Häufigkeit schwerer Agranulocytosen zu verzeichnen. Von vielen Autoren wird deshalb z.B. bei der Verordnung der oralen Antidiabetica (160) oder der Thyreostatica (155) eine prophylaktische Überwachung des Blutbildes gefordert.

Für die allergische Genese dieser Erkrankung spricht weiterhin, daß durch die probatorische Belastung mit kleinen Dosen des angeschuldigten Mittels beim Empfindlichen ein Leukocytensturz ausgelöst werden kann. Andererseits sind Fälle bekannt, bei denen nach einer eben überstandenen Agranulocytose das betreffende Medikament in therapeutischer Dosierung ohne weitere Beeinflussung des weißen Blutbildes wieder gegeben wurde. So stellte SEIDEL (139) nach Thiosemicarbazon eine Giftfestigkeit fest, und nach v. RECHENBERG (125) ist die Agranulocytose nach Butazolidin nicht wiederholbar. BOCK (22) hat in diesem Zusammenhang vom Erwerb einer Drogen-allergischen Immunität gesprochen.

Anders liegen die Dinge bei den rein toxisch wirkenden Substanzen wie den Cytostatica. Hier wird neben der Hemmung des Tumorwachstums die Beeinflussung der Hämatopoese allein durch die effektive Dosis des Pharmakons bestimmt. Die Blutschädigung ist voraussehbar und regelmäßig zu reproduzieren. Allerdings sind bei den allergisierenden Mitteln gewisse Übergänge vom "linken allergischen zum toxischen rechten Flügel" (BOCK) durchaus möglich.

Ein weiteres Phänomen bieten die medikamentös-allergischen Agranulocytosen mit ihrer ausgesprochenen Arzneimittelspezifität. Wird ein Arzneimittel, dessen allergisierende Eigenschaften im Belastungsversuch bestätigt wurden, durch ein anderes aus der näheren chemischen Verwandtschaft ersetzt, so kann dieses dann ohne weiteres vertragen werden. SEITZ, TRIER und JÜRGENS (140) konnten am Beispiel der Persedon-Agranulocytose nachweisen, daß bereits durch geringfügige Veränderungen am Persedonmolekül das erneute Auftreten einer Agranulocytose verhindert werden kann. So vertragen nach v.RECHENBERG (125) pyramidonempfindliche Patienten Butazolidin komplikationslos.

Bestehen an der allergischen Genese der meisten Arzneimittelaгранulocytosen kaum noch Zweifel (22), gehen die Meinungen über den Sitz des allergischen Vorganges doch noch auseinander. Nach MOESCHLIN (104) ist die hochgradige Granulocytopenie ausschließlich durch den enormen peripheren Leukocytenverschleiß zu verstehen. Bei seinen Untersuchungen beobachtete er, daß aus Blut und Knochenmark zuerst die reifen Granulocyten und deren Vorstufen verschwinden. Bei zunächst noch hyperaktivem Knochenmark mit zahlreichen Mitosen kommt es dann aber nach Ansicht MOESCHLINs unter zunehmender Linksverschiebung zur Ausschüttung der unreifen Formen und als weitere Folge der massiven peripheren Leukocytenzerstörung in extremen Fällen zum Zustandsbild des erschöpften, leeren Markes.

Im Gegensatz zur These MOESCHLINs vom ausschließlich peripheren Leukocytenuntergang sind BOCK (22) und ROHR (129) der Ansicht, daß der exzessive Schwund der weißen Blutkörperchen ohne eine Mitbeteiligung des Knochenmarkes nicht zu erklären ist. Eine Auffassung, die ebenfalls von DUESBERG (41) vertreten wird.

Wenn auch von ROHR (130) für die leichteren Formen der Granulocytopenie die Bedeutung des peripheren Zellunterganges mit nachfolgender Ausschwemmung der Granulocyten aus den Depots anerkannt wird, so hält er doch in den schwereren Fällen das Übergreifen der allergischen Reaktion auf die Granulopoese mit einer anschließenden Zellbildungsstörung für sicher.

BOCK und ROHR haben wiederholt betont, daß entgegen der Ansicht MOESCHLINs im Initialstadium der Agranulocytose als Ausdruck der Regenerationsstörung eher ein hypo- als hyperaktives Mark zu finden ist, und dieses erst sekundär mit der beginnenden Remission in eine hyperaktive Reaktionslage übergeht. Außerdem erwähnt ROHR (129) die in der zellarmen initialen Phase zu beobachtenden Zellteilungsstörungen der Promyelocyten mit Entwicklung von Riesenzellen, und BOCK (22) führt neben der oft frühzeitigen Mitbeteiligung der erythropoetischen Kernvariationskurven die Drosselung des Sauerstoffverbrauches im Knochenmark zu Beginn der Erkrankung an. Daneben sieht ROHR in der bei schweren Fällen festzustellenden plasmazellulären Markinfiltration und im gelegentlichen Auftreten von Gewebsmastzellen weitere Zeichen für die sich an den Blutbildungsstätten abspielenden anaphylaktischen Vorgänge, zumal gerade den Plasmazellen eine wesentliche Funktion bei der Antikörperbildung zugeschrieben wird (56).

MOESCHLIN (104) vermutet jedoch, daß die vermehrten Plasmazellbildungen bei der Agranulocytose auf Superinfekte zurückzuführen sind, und zur Frage der Gewebsmastzellen gibt er die noch ungeklärte Bedeutung ihrer Zellvermehrung zu bedenken.

In den Darlegungen BOCKs und ROHRs spiegelt sich die Auffassung von den allein durch peripheren Zelluntergang nicht zu erschöpfenden Blutbildungsorganen ständig wider. So erinnert BOCK an die schweren Sepsisfälle aus der Zeit vor dem Bekanntwerden der Sulfonamide, bei denen kaum wesentliche Beeinflussungen der Granulocytenzahlen beobachtet wurden, und ROHR verweist auf jüngere Untersuchungen an Hunden, wobei trotz langanhaltender Entfernung der Leukocyten aus dem Blute diese nicht unter eine Zahl von $1000/\text{mm}^3$ absanken. Auf Grund ihrer Beobachtungen an Blut und Knochenmark schließen also BOCK und ROHR, daß die schweren Zustandsbilder der Agranulocytose niemals allein durch den Zelluntergang an der Peripherie, sondern nur durch einen Angriff der allergischen Reaktion am gesamten Granulocytensystem entstehen können und sehen im Fehlen der extramedullären Myelopoese selbst bei schwereren Fällen eine weitere Bestätigung ihrer Ansicht.

Ein anderes noch nicht restlos gelöstes Problem erblickt MIESCHER (99) im Vorgang der allergisch bedingten Leukocytenerschädigung. Nach der Hypothese MOESCHLINs (104, 107) lagern sich die Antikörper der Leukocytenoberfläche auf und bei Berührung mit dem Antigen (Serumeiweiß + Medikament) kommt es dann als Folge der sich abspielenden Antigen-Antikörperreaktion zu einer

Verklumpung der Leukocyten (vgl. Schema nach S. 2). MIESCHER führt noch zwei weitere Interpretationsmöglichkeiten an. So können beispielsweise nach seiner Ansicht die Leukocyten zuerst das Antigen aufnehmen und dann mit dem Antikörper in Reaktion treten, oder die Antigen-Antikörper-Reaktion findet überhaupt außerhalb der Leukocyten statt, und die Antigen-Antikörper-Komplexe agglutinieren die weißen Blutkörperchen erst in der nächsten Phase.

Abschließend ist zu sagen, daß trotz weitgehender Klärung der immunologischen Vorgänge bei medikamentösen Granulocytopenien bzw. Agranulocytosen eine ganze Reihe von Fragen offen geblieben sind, deren Beantwortung in der Zukunft sicherlich auch neue Gesichtspunkte hinsichtlich der Diagnostik der Agranulocytose mit sich bringen wird.

 Antigen (Hapten, z.B. Medikament)

 Antikörper

 +  →  Antigen-Antikörper-Komplex
(„Agglutinin“)



Agglutination

Schema der Agranulocytoseentstehung nach MIESCHER (99)

SCHLUSSWORT

Die moderne Arzneitherapie wurde in den letzten Jahrzehnten um zahlreiche neue Medikamente bereichert. Mit der Einführung und Verbreitung weiterer Arzneimittel erhebt sich jedoch ständig die Frage nach den Nebenwirkungen, da die Anwendbarkeit der einzelnen Substanzen weitgehend von ihrer therapeutischen Breite bestimmt wird. Für den Arzt, dem hochwirksame Arzneimittel in die Hand gegeben sind, besteht deshalb die Verpflichtung, sich über die möglichen Nebenwirkungen zu informieren und den Patienten entsprechend zu überwachen. Ein besonderes ärztliches Interesse verdienen die Arzneischäden dann, wenn sich aus der Vielzahl der Beobachtungen das Mosaik eines pathogenetisch einheitlichen Krankheitsbildes ergibt. Die medikamentös-allergischen Agranulocytosen sind dafür ein klassisches Beispiel.

In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, aus dem Schrifttum der Jahre 1950 - 1964 einen kasuistischen Überblick über die Agranulocytosen zu geben, die (unter Berücksichtigung ihrer allergischen Genese) nach Einwirkung der unterschiedlichen Medikamente zu beobachten waren (s. Tabellen I-IV).

Aus der Darstellung der einzelnen Fälle ergibt sich die Konsequenz einer erhöhten Aufmerksamkeit während der Verabreichung der potentiell agranulocytoseauslösenden Stoffe, da eine wirkungsvolle Prophylaxe bis auf wenige Ausnahmen (z.B. bei den Thioharnstoffverbindungen) noch nicht möglich ist. Eine große Bedeutung hat deshalb die Kenntnis der suspekten Medikamente und der Krankheitskriterien, da heute im Gegensatz zu früher bei rascher Diagnosestellung in Verbindung mit dem sofortigen Einsetzen der antibiotischen Therapie in den meisten Fällen die Agranulocytose zur Ausheilung kommt und den Patienten ein fataler Krankheitsverlauf erspart bleibt.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ABRAHAMSEN, A.M.: Agranulocytose efter behandling med levomepromazin (Nozinan). Nord.Med. 64, 1514-1515 (1960)
2. ACKER, Ruth und K.SCHREIER: Erfahrungen mit der Chloramphenicol-Behandlung von 3648 Patienten einer Kinderklinik. Med.Klin. 57, 474-480 (1962)
3. ADAMS, Donald A. and Seymour PERRY: Agranulocytosis associated with thenaldine (Sandostene) tartrate. Report of three cases. J.Amer.Med.Assoc. 167, 1207-1210 (1958)
4. ADAMS, J.C.L., K.D.F.CORTI and Q.J.G.HOBSON: Agranulocytosis and severe leukopenia after chlorpromazine hydrochloride. Brit.Med.J. 4975, 1087-1088 (1956)
5. ADAR, Hanna: Agranulocytose nach Isonicotinsäurehydrazid. Ann.paediatr. (Basel) 181, 374-377 (1953)
6. v.BAEYER, E.: Zur Arzneimittel-Agranulocytose. Klin.Wschr. 15, 1914-1917 (1936)
7. BARSA, Joseph A. and Nathan S. KLINE: Agranulocytosis while receiving combined reserpinchlorpromazine-therapy. Dis.Nerv.Syst. 17, 88-90 (1956)
8. BARTELS, Elmer C.: Clinical experience with a new antithyroid drug: 2-carbethoxythio-1-methylglyoxaline. J.Clin.Endocrin.a.Metab. 13, 1305-1311 (1953)
9. BEEBE, Richard T., Simon PROPP, John C.McCLINTOCK and Armand VERSACI: Fatal agranulocytosis during treatment of toxic goiter with propyl-thiouracil. Ann.Int.Med. 34, 1035-1040 (1951)
10. BELYAEVA, N.V.: Aplastitscheskaja anemia i agranulozitos pri letschenij sintomizinom. Sovjet.Med. 21, 119-129 (1957)
11. BENHAMOU, Ed., A.ALBOU et P.GRIGUER: Agranulocytose par sensibilisation en pyramidon avec leucoagglutinine hétérophile. Bull. et Mém.Soc.méd.Hôp. Paris, Sér.4, 71, 735-741 (1955)
12. BENKÖ, S.: Allergische Erkrankungen des Blutes und der blutbildenden Organe. In: RAJKA: Allergie und allergische Erkrankungen, Bd.II. Akadémiai Kiadó, Budapest (1959)
13. BENIANS, R.G.: Granulocytopenia occurring during sodium gentisate therapy. Brit.Med.J. 4846, 1142 (1953)
14. BERNARD, Jean, Yves NAJEAN et Jacques-Louis BINET: L'agranulocytose provoquée par les dérivés de l'amidopyrine. Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris, Sér.4, 76, 1134-1147 (1960)

15. BERSDORF, Edward and Albert C. OXMAN: Agranulocytosis following use of phenylbutazone (Butazolidin).
16. BERTRAM, F., E. BENDFELDT und H. OTTO: Über ein wirksames perorales Antidiabetikum. Dtsch. med. Wschr. 80, 1455-1460 (1955)
17. BEUTLER, Ernest and Delbert H. BERGENSTAL: Perforated ulcer with neutropenia and death in a patient receiving phenylbutazone therapy. Gastroenterology 25, 72-74 (1953)
18. BIRD, Charles E.: Agranulocytosis due to imipramine (tofranil). Canad. med. Ass. J. 82, 1021-1022 (1960)
19. BLANTON, Wyndham B. and M. E. B. OWENS jr.: Granulocytopenia due probably to "Pyribenzamine". J. Amer. Med. Ass. 134, 454-455 (1947)
20. BOCK, H. E.: Über die nosologische Stellung der Agranulocytose insbesondere der Amidopyrinagranulocytose. Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 47, 213-219 (1935)
21. BOCK, H. E.: Agranulocytose. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart (1946)
22. BOCK, H. E.: Allergie und Agranulocytose. In: JÜRGENS-WALDENSTRÖM: Nebenwirkungen von Arzneimitteln auf Blut und Knochenmark. Schattauer-Verlag, Stuttgart (1957)
23. BOCK, H. E.: Zur Klinik der Therapieschäden. Dtsch. med. Wschr. 82, 1981-1986 (1957)
24. BÖHM, C.: Über hämatologische Nebenwirkungen des Phenylbutazon. Med. Klin. 59, 1276-1277 (1964)
25. BÖTTIGER, Lars Erik und Ake LILJESTRAND: Agranulocytose bei Behandlung mit Phenylbutazon (Butazolidin). Sv. Laekartidn. 1954, 2566-2574
26. BRANDON, Leonhard H.: Agranulocytosis due to chlorpromazine. South. Med. J. 50, 467-468 (1957)
27. BROD, Robert C.: Blood dyscrasias associated with Tolbutamide therapy. J. Amer. Med. Ass. 171, 296-297 (1959)
28. BRUCK, E., M. E. FEARNLEY, J. MEANOCK and H. PATLEY: Phenylbutazone therapy; relation between the toxic and therapeutic effects and the blood level. Lancet I, 225-228 (1954)
29. BUSCH, W.: Über gehäuftes Auftreten von Agranulocytose nach Einnahme von Diäthylbarbitursäure. Wien. med. Wschr. 108, 125-126 (1958)
30. CAHAN, A. A., E. MEILMANN and B. M. JACOBSON: Agranulocytosis following pyribenzamine. New Engl. J. Med. 241, 865-867 (1949)
31. CARFAGNO, S. D. and John T. MAGEE: Granulocytopenia due to chlorpromazine. A report of 11 cases. Amer. J. Med. Sci. 241, 44-51 (1961)

32. CLEMENT, R. et S. GODLEWSKI: Agranulocytose aigue curable au cours
dur traitement d'un asthme par un antihistaminique de synthèse.
Bull. et mém. Soc. méd. Hôp. Par. 61, 103-105 (1945)
33. COLWELL jr., Arthur R., Don E. SANDO and Samuel J. LANGE:
Propylthiouracil-induced agranulocytosis, toxic hepatitis, and death.
Report of a case. J. Amer. Med. Ass. 148, 639-641 (1952)
34. COVNER, Albert H. and Seymour L. HALPERN: Fatal agranulocytosis fol-
lowing therapy with "Presidon". New Engl. J. Med. 242, 49-52 (1950)
35. CRADDOCK, Wallis L.: Toxic effects of chlorpromazine. Hepatitis and
agranulocytosis. U.S. Armed Forces Med. J. 7, 1726-1740 (1956)
36. DAMESHAK, William and Abraham COLMES: The effect of drugs in the
production of agranulocytosis with particular reference to amido-
pyrine hypersensitivity. J. Clin. Invest. 15, 85-97 (1935)
37. DAUSSET, J. et BERGEROT-BLONDEL: Etude d'une anticorpe allergique
actif en présence de para-aminosalicylate de soude (PAS) contre
le hematies, les leukocytes et les plaquettes humaines. Vox Sang.
(Basel), N.S. 6, 9191-109 (1961)
38. DISCOMBE, George: Agranulocytosis caused by Amido-pyrine. An avoid-
able cause of death. Brit. Med. J. 4771, 1270-1273 (1952)
39. DRAKE, M. and N.K. HONEY: Agranulocytosis during mepazine therapy.
Med. J. Austral. 1957, II, 726-727
40. DRAKE, Truman G.: Agranulocytosis during therapy with antihistaminic
agent metaphenilene (Diatrin). J. Amer. Med. Ass. 142, 477-478
(1950)
41. DUESBERG, R.: Persönliche Mitteilung.
42. DYRBYE, Martin O. und Eigill HVIDBERG: Medikamentöse Agranulocytose.
Drei Fälle nach Behandlung mit Baralgin. Ugeskr. Laeg. 123, 1397-
1310 (1961)
43. EVANS, Robert S., William P. FORD jr. and Mary TIBBETS: Studies of
the bone marrow in immunological granulocytopenia. Following
administration of Salicylazosulfapyridine. Arch. Int. Med. 101,
244-251 (1958)
44. FABREGOULE, M. and J. MESSERSCHMITT: Agranulocytose au cours
d'un traitement par l'amide procainique. Sang 25, 510-512 (1954)
45. FREBURN, L. James and Richard F. GEESAMAN: Agranulocytosis due to
phenylbutazone. Ann. int. Med. 46, 152-155 (1957)
46. FRENGER, W., F. SCHEIFFARTH und Th. SCHRICKER: Zur Frage des Vor-
kommens sogenannter Anti-Leukocyten-Antikörper bei Agranulocy-
tose. Ärztl. Wschr. 10, 1080-1083 (1955)

47. FRETLAND, Arne: Problemer omkring to malariatilfelle. Et tilfelle av agranulocytose etter behandling med atebrin. Tidsskr.Norsk. Laegefor. 78, 14-16 (1958)
48. FREY, E. und K.NEIDHARDT: Beitrag zur Ätiologie und Therapie der Agranulocytose. Dtsch.med.Wschr. 76, 897-900 (1951)
49. FRIESE, G.: Agranulocytose nach intravenösen Pyramidongaben. Med.Klin. 45, 404-405 (1950)
50. GOLDMANN, Douglas: Agranulocytosis associated with administration of Chlorpromazin (Report of three cases with description of treatment and recovery). Arch.Int.Med. 96, 496-499 (1955)
51. GOODMAN, Herbert L.: Agranulocytosis associated with tofranil. Ann.Int.Med. 55, 321-323 (1961)
52. GORE, Charles P. and Anne BIEZANEK: Agranulocytosis during treatment with pacatal. Lancet 1956, II, 1081
53. GRONEMEYER, W.: Arzneimittel-Allergie. In: HANSEN: Allergie, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 3.Aufl. (1957)
54. GSELL, O. und W.MÜLLER: Parenterale Pyramidon-Pyrazolidin-Therapie von Rheumatismus und Infekten mittels Irgapyrin. Schw.med.Wschr. 80, 310-316 (1950)
55. HAUSCHILD, Fritz: Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie. VEB Georg Thieme-Verlag, Leipzig (1956)
56. HANSEN, K.: Pathologische Physiologie. In: HANSEN: Allergie, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart (1957)
57. HANSEN, K.: Exposition. In: HANSEN: Allergie, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart (1957)
58. HELLMANN, T.: Akute Erkrankungen des myeloischen Systems. Verh.Dtsch.Ges.inn.Med. 47, 164-178 (1935)
59. HENI, F.: Cortison und seine Derivate. In: Klinik und Therapie der Nebenwirkungen. Georg Thieme-Verlag, Stuttgart (1960)
60. HENNEMANN, H.H.: Akute immunologisch bedingte Agranulocytose nach Chlorpromazin. Med.Klin. 52, 822-824 (1957)
61. HERMELINK, Bernhard: Über Erfolge der Irgapyrinbehandlung und über Nebenwirkungen einschließlich Agranulocytose. Med.Klin. 33, 1182-1187 (1953)
62. HILKER, A.: Agranulocytosis from tripelenamine (pyribenzymine). J.Amer.Med.Ass. 143, 741-742 (1950)
63. HÖDL, Hans: Immuno-Agranulocytose bei MTU-Behandlung und bei einem Plasmocytom. Dtsch.Gsdh.Wes. 10, 1534-1535 (1955)

64. HOFFMANN, G.C., J.S. HEWLETT and F.L. GARCON: A drug-specific leuko-agglutinine in a fatal case of agranulocytosis due to chlorpromazine. *J. Clin. Pathology* 16, 232-234 (1963)
65. HOIGNE, R.: Nephelometrische Untersuchungen im Serum bei medikamentöser Allergie. In: JÜRGENS-WALDENSTRÖM: Nebenwirkungen von Arzneimitteln auf Blut und Knochenmark. Schattauer-Verlag, Stuttgart (1957)
66. HOLLIDAY, T.D.S.: The value of leukocyte-counts in thiouracil medication. *Lancet* 1951, I, 265-268
67. HOBRAZCEWSKU, Joseph: Agranulocytosis associated with chlorpromazine therapy. *Canad. Med. Ass. J.* 75, 412-415 (1956)
68. HUBER, F.B.: Ein weiterer Fall von Agranulocytose nach Chloramphenicol-Medikation. *Schw. med. Wschr.* 94, 1629-1634 (1964)
69. HUBER, J.: Irgapyrin-Agranulocytosen. *Schw. med. Wschr.* 91, 905-908 (1961)
70. HUTCHISON, H.E. and Hugh CONWAY: A fatal case of agranulocytosis due to "Novalgin". *Brit. Med. J.* 4907, 207-208 (1955)
71. INOUE, Miyoko, Jack MILLAR and James H. TOWNSEND: Agranulocytosis following maintenance dosage of pronestyl. Report of severe case with recovery. *J. Amer. Med. Ass.* 147, 652-653 (1951)
72. JANBON, M., J. CHAPTAL, A. VEDEL et J. SCHAAP: Accidents hypoglycémiques graves par un Sulfonamidothiadiazol (le VK 57 ou 2254 RP). *Montpellier méd.* 21, 411-444 (1942)
73. JOHANSEN, Palle Eggert: Et tilfælde af agranulocytose under tanderilbehandling. *Ugeskr. Laeg.* 124, 1409-1410 (1962)
74. JOUGE, J.H. and S. WARTENA: Agranulocytosis following promyzine (Promazin) therapy. *Ned. T. Genesk.* 104, 427-429 (1960)
75. KÄHLER, H.-J.: Kritische Beurteilung der Blutschäden durch Chloramphenicol. *Internist* 8, 437-446 (1962)
76. KARLIN, Harold: Fatal agranulocytosis following chlorpropamide treatment of diabetes. *New Engl. J. Med.* 262, 1076-1077 (1960)
77. KARRENBORG, C.L. und J. FRENKEN: Klinische Erfahrungen mit einem neuen Antihistaminkörper (Antistin). *Z. Haut- u. Geschlechtskr.* 4, 405-419 (1948)
78. KIRKEBY, Knut: Agranulocytosis following treatment with phenylindanedione. *Lancet*, 1954, II, 580-581
79. KISSMAYER-NIELSEN, Flemming: Demonstration of a thrombocytopenic and a leukopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenia and leukopenia. *Acta haemat. (Basel)* 9, 337-345 (1953)

80. KOCH, G.: Über Agranulocytose unter Berücksichtigung der nach Con-
teben aufgetretenen Fälle, zugleich ein Beitrag zur Dosierungsfrage.
Z.Tbk. 98, 1-10 (1951)
81. KÖTTGEN, H.U. und G.KUSCHINSKY: Vergiftungen mit Phenothiazin-
haltigen Wurmmitteln. Dtsch.med.Wschr. 79, 241 (1954)
82. KORST, Donald R.: Agranulocytosis caused by phenothiazone derivatives.
J.Amer.Med.Ass. 170, 2076-2081 (1959)
83. KROGH, Inge und Ole STUBSGAARD: Agranulocytose nach Behandlung
mit Phenothiazin-Derivaten. Ugeskr.Laeg. 122, 860-861 (1960)
84. KRÜGER, H.: Beitrag zur Klinik und Pathogenese der Agranulocytose nach
Neosalvarsan mit tierexperimentellen Untersuchungen. Dermat.
Wschr. 122, 999-1009 (1950)
85. KRÜSKEMPER, Hans-Ludwig: Kaliumperchlorat als Ursache von Leuko-
penie, Agranulocytose und aplastischer Anämie. Dtsch.Med.Wschr.
87, 1427-1431 (1962)
86. KRUG, Karl: Agranulocytose nach Irgapyrin. Ther.Gegenw. 93,
312-313 (1954)
87. KUSCHINSKY, G. und H.LÜLLMANN: Kurzes Lehrbuch der Pharmakolo-
gie. Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 2.Aufl. (1964)
88. LIND, Ingemar und Siv ÄMAN: Agranulocytose efter thenaldine tartrat.
Nord.Med. 65, 42-44 (1961)
89. LOISCH, Z.N.: Über die Früherkennung und Verhütung der Salvarsan-
Agranulocytose. Münch.med.Wschr. 97, 1048-1051 (1955)
90. LÜBBERS, P.: Blutbildende Organe und Blut. In: HANSEN: Allergie.
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 3.Aufl. (1957)
91. MADISON, Frederick W. and Theodore L.SQUIER: The etiology of
primary granulocytopenia (Agranulocytic angina). J.Amer.Med.
Ass. 102, 755-759 (1934)
92. MAGIS, Colette, St.THIERFELDER, M.SAINT-PAUL et J.DAUSSET:
Etude sérologique d'une agranulocytose allergique à l'amidopyrin.
Nouv.Rev.franc.Haemat. 2, 602-608 (1962)
93. MAHRER, Richard A. and Raymond, MARET: Agranulocytosis complicat-
ing PAS and Streptomycine therapy. U.S.Armed Forces Med.J.
6, 1193-1198 (1955)
94. MAIER, E.: Todesfall unter peroraler Diabetesbehandlung mit Oranil
(N₁-sulfanyl-N₂-butylcarbamid). Z.ges.inn.Med.u.Grenzgeb.
12, 567-570 (1957)
95. MARTLAND, Harrison S. and John K.GUCK: Agranulocytosis after anti-
histaminic therapy. Report of a case following the prolonged use

- of tripelenamine (pyrobenzamine hydrochloride). J.Amer.Med.Ass. 143, 742-743 (1950)
96. McCLUSKEY, Harry B.: Corticotropin (ACTH) in treatment of agranulocytosis following sulfisoxazole therapy. J.Amer.Med.Assoc. 152, 232-234 (1953)
97. McMILLIN, John S.: Successful use of ACTH in the treatment of agranulocytosis due to sulfadiazine. Amer.J.Med.Sci. 22, 392-395 (1951)
98. MERKEL, Willy: Zwei Fälle von schwerer Agranulocytose als Nebenwirkungen bei der Behandlung mit TB I/698. Tuberkulosearzt 3, 518-521 (1949)
99. MIESCHER, P. und K.O. VORLÄNDER: Immunopathologie in Klinik und Forschung. Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 2. Aufl. (1961)
100. MILLER, Harold, R.C. POLLOCK and George C. GRIFFITH: Fatal agranulocytosis resulting from a procaine derivate. J.Labor.a.Clin.Med. 38, 850-857 (1951)
101. MOESCHLIN, S.: Ausreifungszeit, Mitosedauer und täglicher Umsatz der granulierten Leukocyten. Schw.med.Wschr. 76, 1051-1053 (1946)
102. MOESCHLIN, S. und K. WAGNER: Leukocytenagglutinine als Ursache von Agranulocytosen (Pyramidon etc.). Schw.med.Wschr. 82, 1104-1106 (1952)
103. MOESCHLIN, S. und Rodriguez MORENO: Pyramidonagranulocytose - mit Agglutininen für arteigene und artfremde Leukocyten. Klin. Wschr. 32, 799-802 (1954)
104. MOESCHLIN, S.: Weitere Beobachtungen über Immunoleukopenien und -agranulocytosen. Schw.med.Wschr. 84, 1100-1103 (1954)
105. MOESCHLIN, S., H. MEYER, L.G. ISRAELS und E. TARRGLOOR: Experimental agranulocytosis. Its production through leukocyte agglutination by antileukocytic serum. Acta haematol. (Basel) 11, 73-94 (1954)
106. MOESCHLIN, S.: Medikamentöse und experimentelle Agranulocytosen durch Leukocytenagglutinine. Dtsch.med.Wschr. 79, 1430-1431 (1954)
107. MOESCHLIN, S.: Agranulocytose und Antikörper. In: JÜRGENS-WALDENSTRÖM: Nebenwirkungen von Arzneimitteln auf Blut und Knochenmark. Schattauer-Verlag, Stuttgart (1957)
108. MOESCHLIN, S.: Exogen bedingte toxische Veränderungen des Knochenmarkes. Schw.med.Wschr. 92, 1623-1630 (1962)

109. MÜLLER, Wolfgang: Immunhämatologische Untersuchungen bei Leukopenien und Agranulocytosen. *Klin. Wschr.* 34, 1057-1087 (1956)
110. NEUBAUER, Stefan: Zur Frage der Häufigkeit 3, 5-Diäthyl-2-Thio-barbitursäurebedingter Agranulocytose. *Wien. Klin. Wschr.* 71, 368-372 (1959)
111. NEUDECK, Wolf: Agranulocytose mit tödlichem Ausgang bei Diabetesbehandlung mit Oranil. *Dtsch. Gesdh. Wes.* 12, 1326-1328 (1957)
112. NIEKAU, Bruno: Agranulocytose nach längerem Gebrauch pyramidonhaltiger Arzneimittel. *Verh. Dtsch. Ges. inn. Med.* 47, 219-227 (1935)
113. v. OLDERSHAUSEN, H.-F. und K. WIECK: Zur Klinik der Agranulocytose. *Med. Klin.* 59, 50-55 (1964)
114. PASTOR, Bernhard H. and A. F. TETREAULT: Agranulocytosis and scarlatiniform eruption due to phenindione. *J. Amer. Med. Ass.* 161, 873-874 (1956)
115. PATUCK, D.: Two cases of "Novalgin" - agranulocytosis. *Brit. Med. J.* 4867, 919 (1954)
116. PEARSON, Julius R., Charles J. BINDER and Jacob NEBER: Agranulocytosis following diamox therapy. *J. Amer. Med. Ass.* 157, 339-341 (1955)
117. PLUM, P.: Agranulocytose und Amidopyrin, experimentell beleuchtet. *Verh. Dtsch. Ges. inn. Med.* 47, 208-213 (1935)
118. PLUM, Preben: Clinical and experimental investigations in agranulocytosis with special reference to the etiology. *Nyt nordisk Forlag Arnold Bushk, Cobenhagen und Lewis & Co. Ltd., London* (1937)
119. POLEMANN, Gerd: Agranulocytose nach TB I/698 (Conteben). *Hautarzt* 1, 268-270 (1950)
120. POLLARD, A. P.: Fatal thyroid crisis. Complicating toxic granulocytopenia during thiouracil therapy. *Lancet*, 1951, I, 388-389
121. POSSNER, W.: Betrachtungen zur Agranulocytose durch orale Antidiabetika anlässlich eines tödlich verlaufenen Falles nach Oranilmedikation (BZ 55). *Dtsch. Gesdh. Wes.* 14, 765-770 (1959)
122. PRINZ, R. und A. GUTSCHKE: Agranulocytose unter Oranilbehandlung. *Z. ges. inn. Med. u. Grenzgeb.* 12, 905-907 (1957)
123. PULVER, W. und W. SPILLMANN: Agranulocytose und Methylthiourazil. *Schw. med. Wschr.* 83, 538-539 (1953)
124. RECENT, Lillian and W. STANLEY: Agranulocytosis and anuria during phenylbutazone therapy of rheumatoid arthritis. *Amer. J. Med.* 30, 268-280 (1961)

125. v.RECHENBERG, H.K.: Butazolidin. Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 2. Aufl. (1961)
126. REISSMANN, G.: Die Supronal-Agranulocytose. Z. Inn. Med. 6, 68-73 (1951)
127. RICH, Maurice and Martin S. BELLE: Agranulocytosis resulting from methimazole (Tapazole). Report of three cases. J. Amer. Med. Ass. 167, 573-575 (1958)
128. RITZ, Norton D. and Michael J. FISHER: Agranulocytosis due to administration of salicylazosulfapyrine (Azulfidine). J. Amer. Med. Ass. 172, 237-240 (1960)
129. ROHR, K.: Agranulocytosen und blutbildende Organe einschließlich des lymphatischen und retikulo-histiocytären Systems. In: JÜRGENS-WALDENSTRÖM: Nebenwirkungen von Arzneimitteln auf Blut und Knochenmark. Schattauer-Verlag, Stuttgart (1957)
130. ROHR, K.: Das menschliche Knochenmark. Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 3. Aufl. (1960)
131. ROKSETH, R.: Agranulocytosis and sepsis associated with prednisolone. Lancet, 1960, I, 680-681 (1960)
132. ROTSTEIN, Jerome, Paul S. FRICK and Bertram C. SCHIELE: Agranulocytosis associated with chlorpromazine therapy. Arch. Int. Med. 96, 781-786 (1955)
133. SCHICK, G. and J. VIRKS: Agranulocytosis associated with chlorpromazine therapy. New Engl. J. Med. 255, 798-802 (1956)
134. SCHILLING, V.: Das Knochenmark als Organ. Dtsch. med. Wschr. 51, 261, 344, 467, 516, 598 (1925)
135. SCHOEN, R.: Arzneimittel und Agranulocytose. In: JÜRGENS-WALDENSTRÖM: Nebenwirkungen von Arzneimitteln auf Blut und Knochenmark. Schattauer-Verlag, Stuttgart (1957)
136. SCHULTEN, H.: Über Agranulocytose. Münch. med. Wschr. 99, 1280-1283 (1957)
137. SCHULTEN, H.: Granulocytopenien und Agranulocytose. In: HEILMEYER/HITTMAYER: Handb. d. ges. Hämatologie, Bd. IV. Verlag Urban & Schwarzenberg, München und Berlin (1963)
138. SCHULTZ, W.: Gangränisierende Prozesse und Defekt des Granulocytensystems. Dtsch. med. Wschr. 48, 1495-1497 (1922)
139. SEIDEL, Helmut: Agranulocytose und granulocytopenische Zustände bei Contebentherapie (TB I/698 und TB I/698 E). Beitr. Klin. Tbk. 103, 218-238 (1950)

140. SEITZ, R., M. TRIER und R. JÜRGENS: Agranulocytose durch Schlafmittel. In: JÜRGENS-WALDENSTRÖM: Nebenwirkungen von Arzneimitteln auf Blut und Knochenmark. Schattauer-Verlag, Stuttgart (1957)
141. SHELTON, Grantley J., W. R. KINGSTON and Colin McRAE: A plastic anaemia and agranulocytosis following chlorpromazine therapy. *Med. J. Austral.* 47, 130-131 (1960)
142. SILVERMANN, Jacob J. and Joseph F. WORTHEN: Agranulocytosis in a patient treated with mercurial diuretics. *J. Amer. Med. Ass.* 148, 200-203 (1952)
143. SIMON, Harald J. and David E. ROGERS: Agranulocytosis associated with Nocobiocin Administration (Report of a case). *Ann. Int. Med.* 46, 778-784 (1957)
144. SLAVIN, Raymond G. and Goronwy O. BROWN: Agranulocytosis after diphenylhydantoin and chlorothiazide therapy. *Arch. Int. Med.* 108, 940-944 (1961)
145. SPECHT, Norman W. and Earl J. BOEHME: Death due to agranulocytosis induced by methimazole therapy. *J. Amer. Med. Assoc.* 149, 1010-1011 (1952)
146. STEFFEN, Carl: Immunogranulocytopenien. In: HEILMEYER/HITTMAIR: *Handb. d. ges. Hämatologie*, Bd. IV. Verlag Urban & Schwarzenberg, München und Berlin (1963)
147. STEINBERG, Charles Le Roy, M. G. BOHRD and A. C. RODENBURG: Agranulocytosis following phenylbutazone (Butazolidine). Report of a case. *J. Amer. Med. Ass.* 152, 33-36 (1953)
148. STEURER, G.: Agranulocytose nach Behandlung mit Methylmerkaptoimidazol. *Med. Klin.* 59, 1944-1946 (1964)
149. STIFEL, John L. and J. C. BURNHEIMER: Agranulocytosis following administration of phenylbutazone (Butazolidine). Report of a case. *J. Amer. Med. Ass.* 151, 555-556 (1953)
150. STÖTTER, G.: Die Stellung der Kortikosteroidhormonbehandlung im Rahmen der allgemeinen Therapie. *Med. Klin.* 57, 1429-1436 (1962)
151. STÜPER, Paul: Eine Agranulocytose-Beobachtung im Säuglingsalter, zugleich ein Beitrag zur Morphologie ihrer anaphylaktischen Genese. *Virchows Arch.* 322, 130-144 (1952)
152. TAIT, G. B.: Fatal agranulocytosis during carbimazole therapy. *Lancet* 1957, I, 303

153. TASHJIAN, Armen H. jr. and John P. LEDDY: Agranulocytosis associated with phenindione. *Arch. Int. Med.* 105, 121-125 (1960)
154. TASKER, J. R.: Fatal agranulocytosis during treatment with chlorpromazine. *Brit. Med. J.* 4919, 950-951 (1955)
155. THORSEN, Ragnvald K.: Agranulocytose ved propyltiouracilterapi. *Tidskr. Norsk. Laegefor.* 74, 204-206 u. 224 (1954)
156. TRAPIA-SANZ, J. und P. BELENGUER-RIPOLLES: Un caso de muerte provocado por la administraci3n de TB I, con agranulocitosis y hemorragia final. *Rev. clin. espan.* 44, 44-48 (1952)
157. v. TÜRK, W.: zit. nach HEILMEYER: Blut und Blutkrankheiten. Handbuch der inn. Med. Bd. II. Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg (1951)
158. VEIL, H. W.: zit. n. HEILMEYER: Blut und Blutkrankheiten. Handbuch der inn. Med. Bd. II, Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg (1951)
159. VOSS, J., A. GASTHOF und W. SPIELMANN: Über einen Fall von Pyramidon-Agranulocytose mit ungewöhnlich langer Latenzzeit nach der medikamentösen Belastung. *Klin. Wschr.* 34, 814-817 (1956)
160. WALDMANN, Konrad: Agranulocytose nach BZ 55, *Med. Klin.* 52, 1794-1796 (1957)
161. WALTER, A. und I. HEILMEYER: Antibiotikafibel. Georg Thieme-Verlag, Stuttgart (1954)
162. WENDEROTH, H. und H. LENNARTZ: Agranulocytose nach Phenothiazin. *Med. Klin.* 50, 818-820 (1955)
163. WERBLOW, S. Charles and Jacob NEBER: Agranulocytosis following ohenylbutazone. Report of a case. *J. Amer. Med. Ass.* 151, 1286-1289 (1953)
164. WICK, A.: Zur Prognose und Therapie der Agranulocytose. *Schweiz. med. Wschr.* 93, 357-366 (1966)
165. WINDOLPH, Rudolph und Paul ARNOLDS: Über einen weiteren Fall von Agranulocytose unter der Behandlung mit TB I/698. *Med. Klin.* 45, 1058-1059 (1950)
166. WOOD, Jan H.: Fatal case of agranulocytosis following phenylbutazone. *Brit. Med. J.* 4865, 802 (1954)
167. WOODWARD, Doris J. and James D. SOLOMON: Fatal agranulocytosis occurring during promazine (Sparine) therapy. *J. Amer. Med. Ass.* 162, 1308-1309 (1956)
168. WOOLEY, Charles F. and Samuel SASLAW: Agranulocytosis owing to erythromycin and sulfonamides. *Antibiotic Med.* 1, 283-284 (1955)

169. WORM, Jørgen: Agranulocytosis after Novalgin. Ugeskr.Laeg. 123, 1310-1312 (1961)
170. WURZEL, H. and R.L.MAYCOCK: Thrombopenia induced by sodium paraaminosalicylic acid. Report of a case. J.Amer.Med.Ass. 153, 1094-1095 (1953)
171. ZWEIFLER, Andrew J.: Agranulocytosis and jaundice during therapy with meprobumat and promazine. New Engl.J.Med. 262, 1229-1231 (1960)

Herrn Professor Dr. Friederici danke ich verbindlichst für die
freundliche Überlassung des Themas und die liebenswürdige Beratung
bei der Abfassung der Arbeit.

LEBENS LAUF

Am 19.9.1935 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Artur Ay und seiner Ehefrau Margarete Ay, geb. Kämpf, in Dresden geboren.

Nach dem Besuch der Grundschule in Dresden und der Oberschule Radebeul legte ich 1954 das Abitur ab.

Im Anschluß an eine einjährige pflegerische Tätigkeit im Stadtkrankenhaus Dresden-Neustadt erhielt ich 1955 die Zulassung zum Medizinstudium an der Universität Leipzig, wo ich im Wintersemester 1957/58 das Physikum bestand.

Danach setzte ich mein Studium an der Universität Mainz fort und beendete dieses im Jahre 1962 erfolgreich mit dem medizinischen Staatsexamen.

Anschließend absolvierte ich als Medizinalassistent die vorgeschriebenen Disziplinen und erhielt 1965 die ärztliche Approbation.

